

10/531648

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E  
Rec'd PCT/PTO 15 APR 2005

**INPI**  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

PC 03/03068

MAILED 19 DEC 2003

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

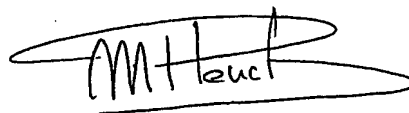
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

**BEST AVAILABLE COPY**

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

ret depot

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI




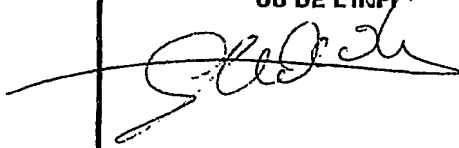
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260599

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>18 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>18 OCT. 2002</b>		<b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 28953			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2</b> NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3</b> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>4</b> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5</b> DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

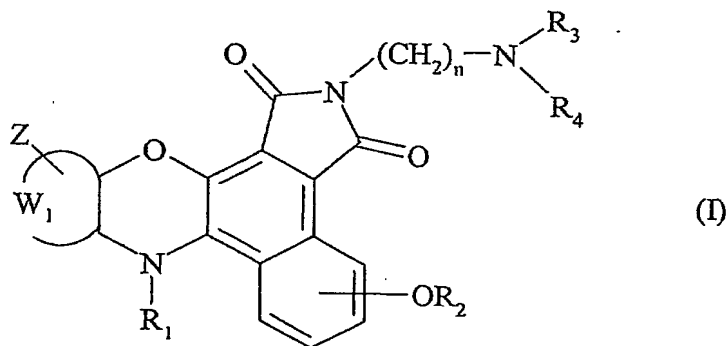
REMISE DES PIÈCES DATE <b>18 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0212964</b>		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		28953	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>MANDATAIRE</b>			
Nom		WENGER	
Prénom		Sabine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  	

La présente invention concerne les nouveaux dérivés benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation thérapeutique intéressante grâce à leur activité antitumorale.

- 5 Dans la littérature, le J. Pharm. Sciences, 1974, 63(8), pp 1314-1316 décrit la synthèse de dérivés benzoxazinoquinoline qui possèdent des propriétés antitumorales. La demande de brevet EP 0841337 revendique des dérivés 7,12-dioxa-benzo[a]anthracénique substitués et décrit leurs propriétés anticancéreuses.

- 10 Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agent antitumoraux. Ils présentent également une biodisponibilité nettement supérieure par rapport à ceux de l'art antérieur.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 15 •  $W_1$  représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
- $Z$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié,
- 20

- $R_1$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-C(O)-R_5$  et une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano,  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$ ,  $-C(O)-NHR_6$ ,

dans lesquels :

⇒  $R_5$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,

⇒  $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou,

$R_6 + R_7$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule  $-CH_2CH_2O-R_8$  dans laquelle :

$R_8$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-S(O)_t-R_6$  (dans lequel  $R_6$  est tel que défini précédemment,  $t$  représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou  $T_1-R_9$  (dans lequel  $T_1$  représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée et  $R_9$  représente un groupement choisi parmi halogène, cyano,  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ),

- $R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou,

$R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- n représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

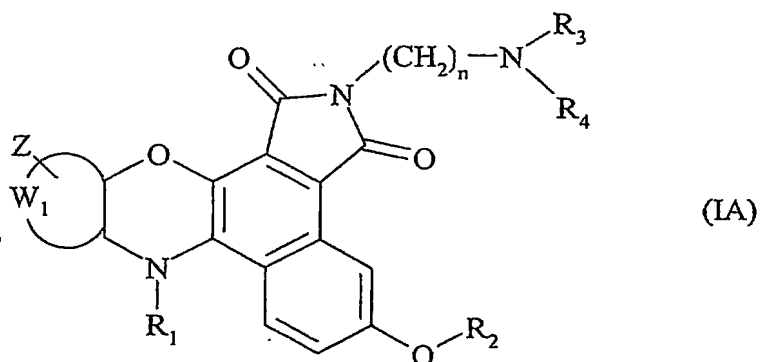
leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

- 5 étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

- 10 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 15 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

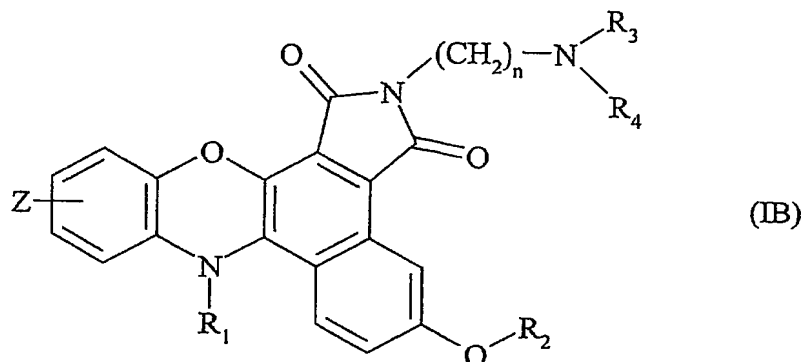
Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I).

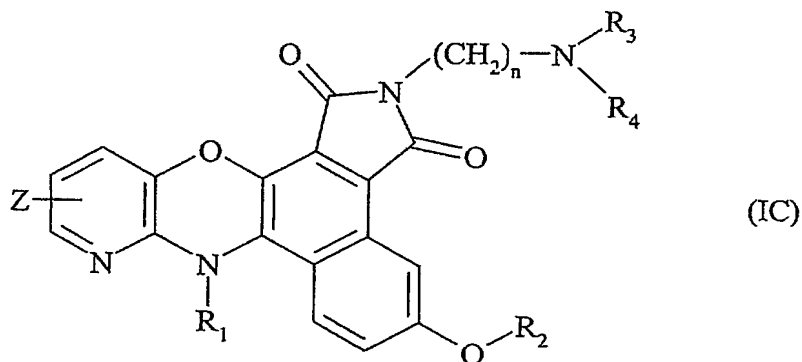
- 20 Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les

composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment.

Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment.

D'une façon intéressante, le groupement  $Z$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

10 D'une autre façon intéressante, le groupement  $R_1$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement  $-C(O)-R_5$  dans lequel  $R_5$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

15 D'une façon avantageuse, le groupement  $R_2$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement  $-CH_2CH_2O-R_8$  dans lequel  $R_8$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène.

D'une façon très avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels n représente le nombre entier 2.

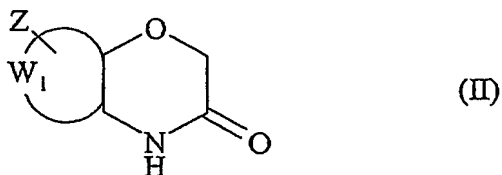
De façon particulièrement avantageuse, les groupements  $R_3$  et  $R_4$ , préférés selon l'invention, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés selon l'invention sont le :

- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione.

Les énantiomères, diastéréoisomères, N-oxydes, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

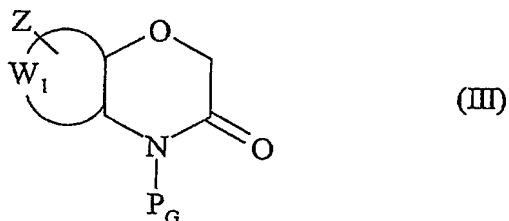
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement protecteur

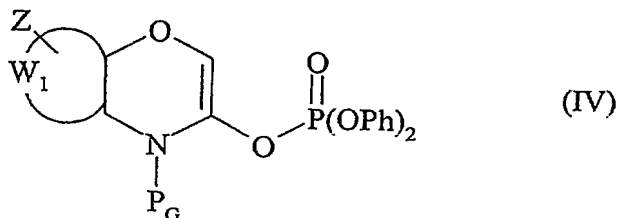


$P_G$  bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



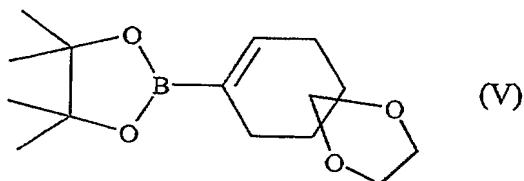
dans laquelle  $P_G$  représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

5 composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :

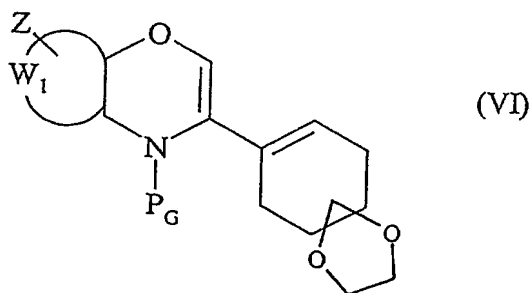


dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

10 composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



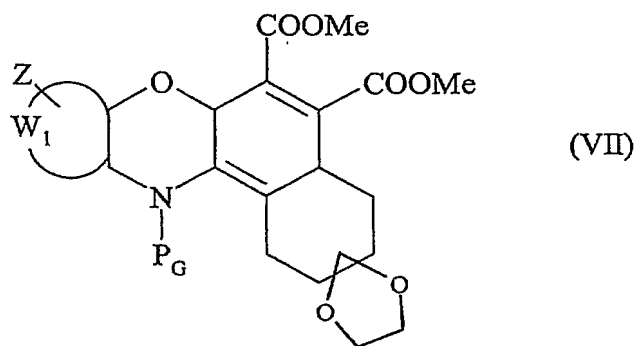
pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

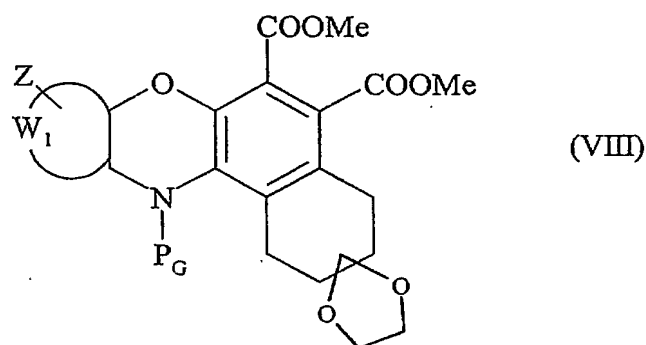
15 composé de formule (VI) qui est :

- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle, pour conduire au composé de formule (VII) :

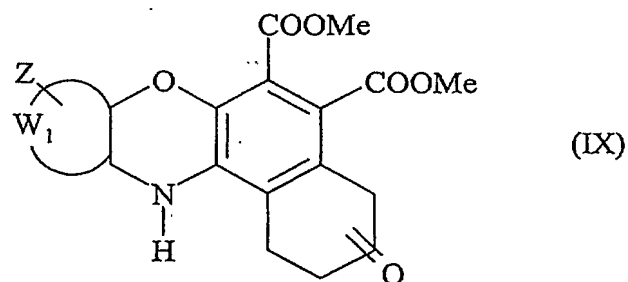


dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VII) qui est :

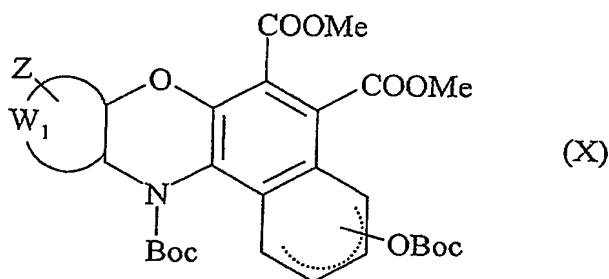
- ♦ soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour  
conduire au composé de formule (VIII) :



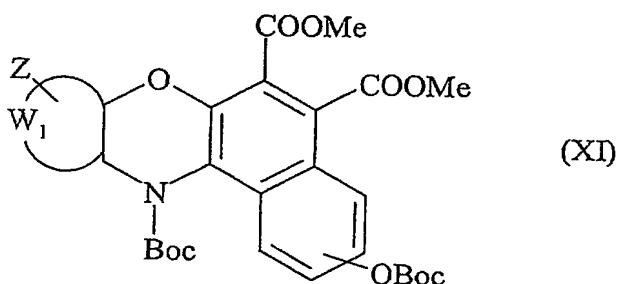
dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour conduire au  
composé de formule (IX) :



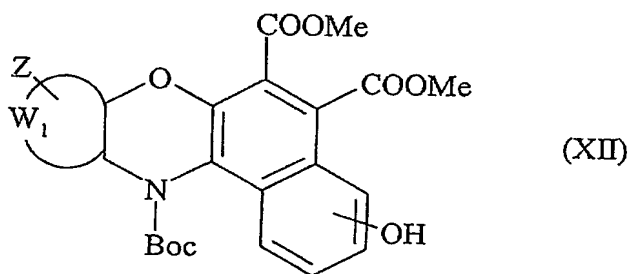
- 10 dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butylcarbonate en présence  
de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



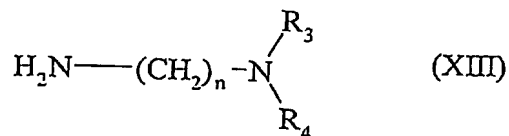
dans laquelle  $\text{-----}$  représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement tert-butyloxycarbonyl et  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



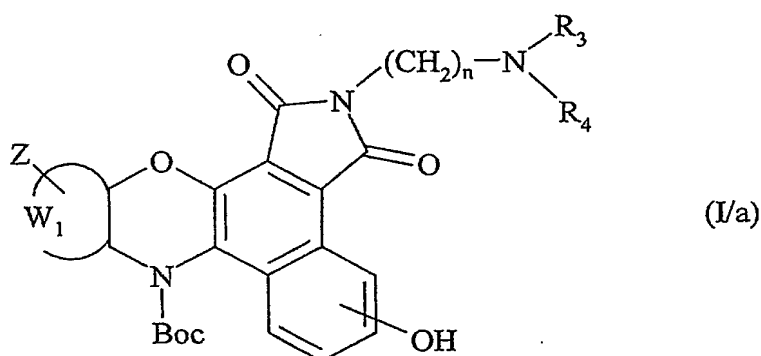
dans laquelle Boc,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :



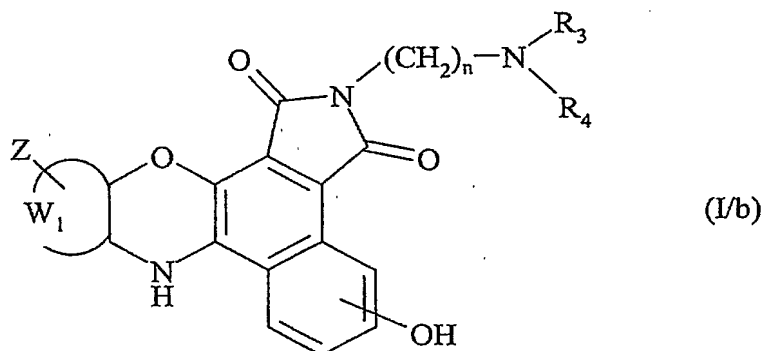
dans laquelle Boc,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

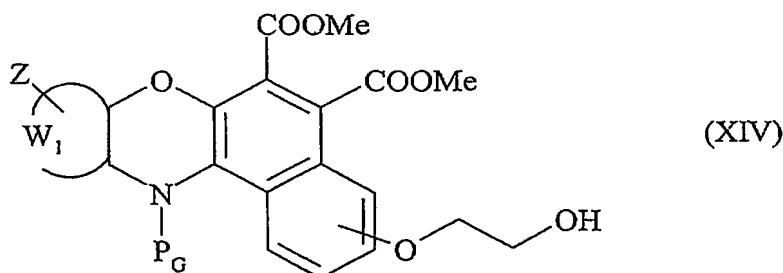


dans laquelle Boc, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction  
que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b), cas  
particulier des composés de formule (I) :

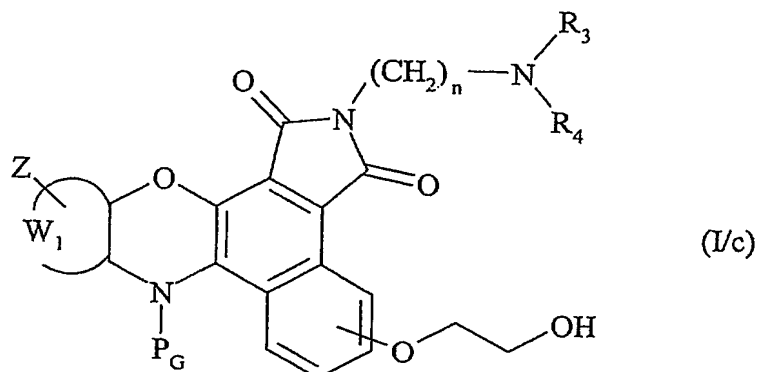


dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,

♦ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X),  
pour conduire au composé de formule (XIV) :

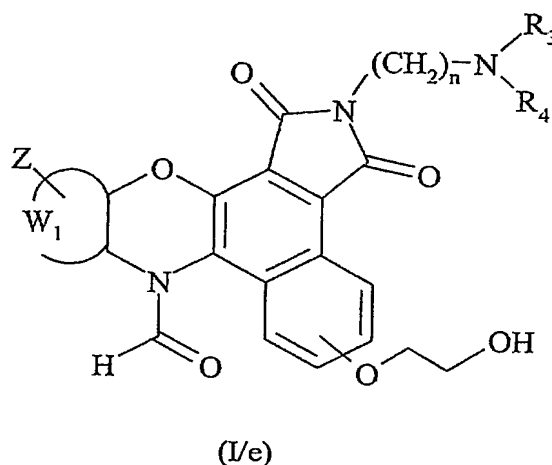
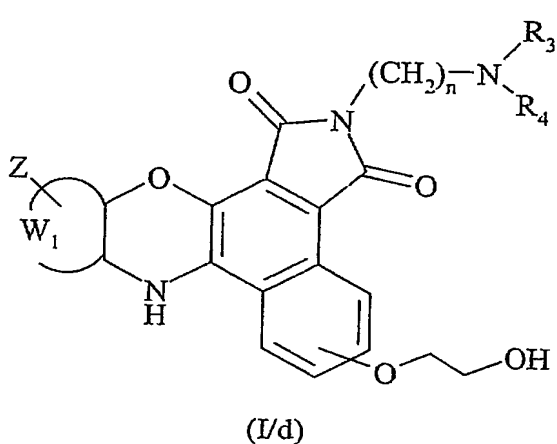


dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub>, et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le  
composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des  
composés de formule (I) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/c) qui est :

- 5     □ soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux  
composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :

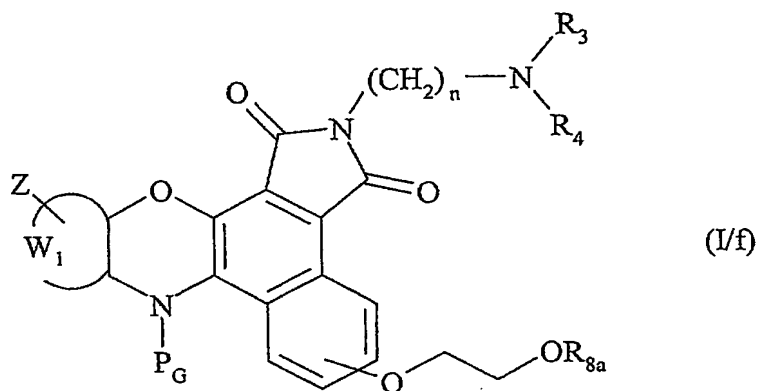


dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

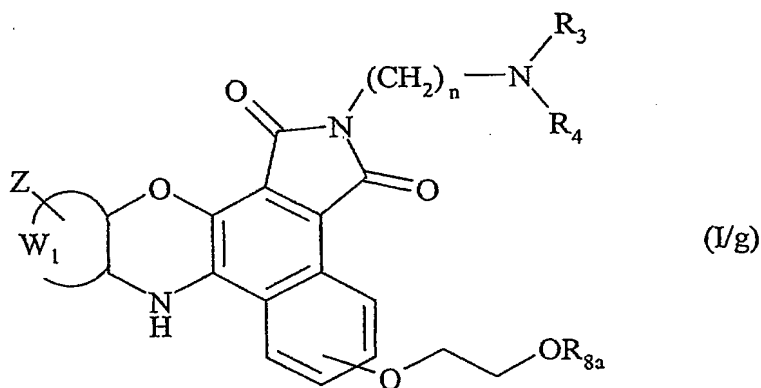
- 10     □ soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



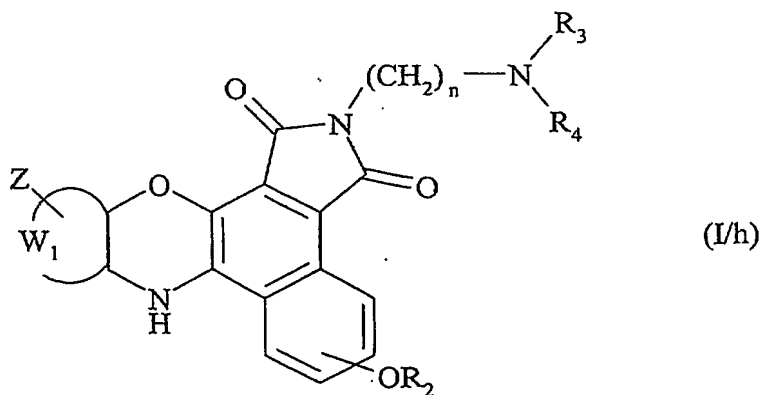
dans laquelle  $G$  représente un groupement partant et  $R_{8a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_8$  dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des  
méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de formule (I/g),  
cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule (I/h) :

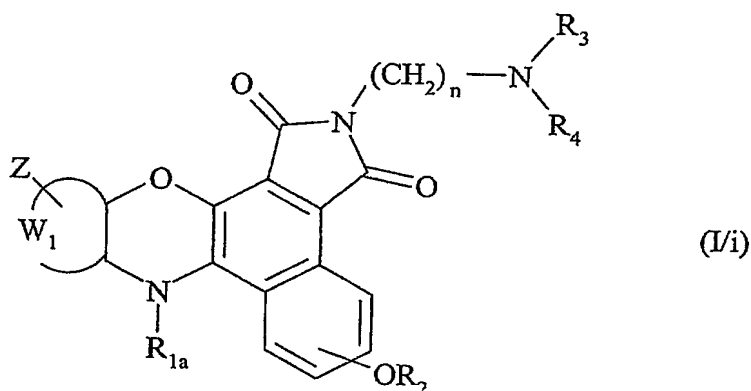


10 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de

formule (XVI) :

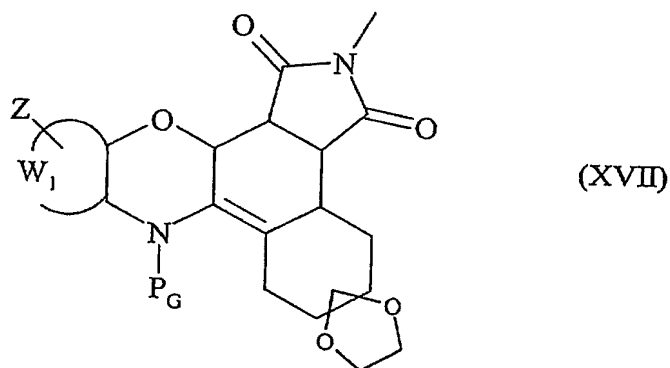


dans laquelle  $R_{1a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_1$  dans la formule (I) et  $G$  est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



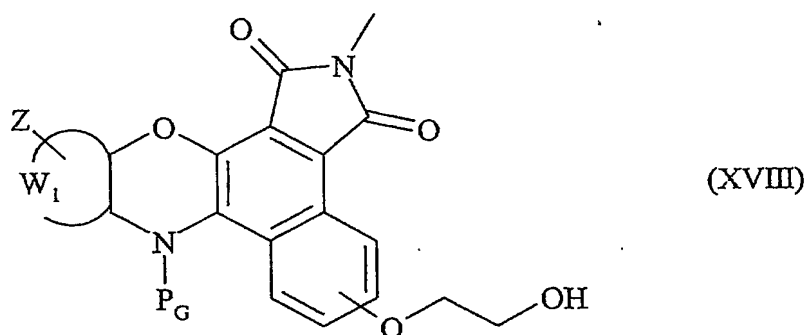
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

◦ soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le  
composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit  
précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I), que  
l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent si  
on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de  
séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à  
une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également les composés de formules (X), (XI) et (XIV) qui sont des  
intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule (II), (V), (XIII), (XV) et (XVI) sont soit des composés  
commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse organique  
facilement accessible à l'homme du métier.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont  
une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais  
également sur des lignées de tumeurs solides, ils ont également une action sur le cycle  
cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur  
utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.



La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), leurs isomères optiques ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables  
10 ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

20 **PREPARATION A**: 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle

Stade A : 2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazine-3-one-4-carboxylate de tert-butyle

Sous atmosphère inerte, 73 mmol de 2*H*-1,4,benzoxazine-3-one sont dissous dans 100 ml d'acétonitrile en présence de 3,65 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 80 mmol de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le milieu est laissé sous agitation pendant 4 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 72°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1713, 1779 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1148 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  250 ( $M + 1$ ).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4*H*-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de *tert*-butyle

Sous atmosphère anhydre, 12 mmol de TMEDA sont additionnés à une solution de 10 mmol du produit obtenu au stade A précédent dans 50 ml de THF anhydre. Après avoir refroidie la solution à -78°C, 12 mmol de LDA 2M (dans une solution heptane /THF) sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation 12 mmol de chlorophosphate de diphenyle sont ajoutés goutte à goutte au mélange réactionnel qui est maintenue pendant 2 heures supplémentaires à -78°C. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 64°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1732 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{P=O} 1313 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  482 ( $M + 1$ ).

**PREPARATION B** : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4*H*-pyrido  
[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

Stade A : 2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-3-one-4-carboxylate de phényle

Sous atmosphère anhydre, une solution de 10 mmol de 2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-one

dans 50 ml de tétrahydrofurane est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A cette température, 11 mmol d'une solution de *n*-butyllithium à 1,6M dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes de temps de contact à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 11 mmol de chloroformiate de phényle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est maintenue pendant 2 heures supplémentaires. Après retour à température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion :  $97^{\circ}\text{C}$ .

10 IR(KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1717 \text{ cm}^{-1}$  ;  $1803 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  271 ( $M + 1$ ).

Stade B : 3-[(diphénoxyphosphoryl)oxy]-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate de phényle

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de la préparation A à partir du composé du stade précédent.

Point de fusion :  $82^{\circ}\text{C}$ .

IR(KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1749 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{P=O}} 1294 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  503 ( $M + 1$ ).

### PREPARATION C : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

20 Stade A : 8-(trifluorométhyl)sulfonyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

Sous atmosphère anhydre, une solution de 6,4 mmol de LDA 2M dans un mélange de THF/heptane est dilué dans 8 ml de THF. La température est abaissée à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis 6,4 mmol de 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one en solution dans 8 ml de THF sont ajoutés lentement. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à cette température et 9,6 mmol de N-phényltrifluorométhanesulfonimide en solution dans 8 ml de THF sont additionnés. Après agitation 15 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis retour à température ambiante

pendant la nuit, le milieu est concentré. Après purification sur gel d'alumine neutre (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5), le produit attendu est isolé.

IR(film NaCl) :  $\nu_{C=C} = 1692 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{SO_2} = 1418 \text{ cm}^{-1}$ .

Stade B : 8-(pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-ène

- 5      Sous atmosphère inerte, 0,7 mmol du produit obtenu au stade A précédent, 1,05 mmol de pinacolborane, 0,028 mmol de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II), 0,084 mmol de triphénylarsine et 2,1 mmol de triéthylamine sont mélangés dans 3 ml de toluène puis chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique  
10      est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 58°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=C} = 1635 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1115, 1143 \text{ cm}^{-1}$ .

- 15      Spectre de masse :  $m/z$  267 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 1 : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione**

Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate de tert-butyle

- 20      Sous atmosphère inerte, une solution 1M de 1 mmol du produit de la préparation A et 5 % de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) dans du tétrahydrofurane est agitée pendant 10 minutes à température ambiante 1,5 mmol du produit de la préparation C, quelques gouttes d'éthanol et 2 mmol d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite porté à reflux pendant une heure. Après  
25      refroidissement et hydrolyse, la solution est extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu

est isolé.

Point de fusion : 92-93°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1711  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1113, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 372 (M + 1).

- 5     Stade B : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4,4a,6a-hexahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Dans un système clos, 8 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 40 mmol d'acétylène dicarboxylate de diméthyle sont agités à 80°C pendant 22 heures. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 234-235°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1728  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 514 (M + 1).

- 15     Stade C : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-éthylènedioxy)-1,2,3,4-tétrahydro-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,92 mmol du produit obtenu au stade B précédent et 2,75 mmol de N-bromosuccinimide recristallisé sont chauffés dans 23 ml de tétrachlorure de carbone distillé pendant 10 minutes à reflux à l'aide d'une lampe de 60 W en présence d'une quantité catalytique de peroxyde de benzoyle. Après refroidissement, la solution est filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : < 50°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1701, 1717, 1733  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1152, 1195  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse : m/z 512 (M + 1).

- 25     Stade D : 3-oxo-1,3,4,12-tétrahydro-2H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,6 mmol du produit obtenu au stade C précédent dissous dans 3 ml d'éthanol. Le mélange est agité 1,5 heures à température ambiante. Après neutralisation par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 5/5 à 0/10), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 250-251°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1695, 1720 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  366 ( $M + 1$ ).

10 Stade E : 12-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)oxy]-1,2-dihydro-12*H*-benzo[*a*]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte, 0,69 mmol du composé obtenu au stade D précédent sont dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. Après addition de 1,73 mmol de 4-diméthylaminopyridine et 1,73 mmol de di-*tert*-butyldicarbonate, le milieu est laissé sous agitation pendant 12 heures. Après concentration, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé deux fois par une solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée, permettant d'obtenir le produit attendu.

IR(film NaCl) :  $\nu_{C=O} = 1728, 1756 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1139 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  568 ( $M + 1$ ).

20 Stade F : 12-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)oxy]-12*H*-benzo[*a*]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Sous atmosphère inerte 0,62 mmol du composé obtenu au stade E précédent sont dissous dans 5 ml de toluène en présence de 4,96 mmol de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone et le milieu est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Après refroidissement et concentration, le milieu réactionnel est repris par du dichlorométhane et lavé par une solution de soude à 8 %. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Après purification par chromatographie sur gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle :

7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 101-102°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1731, 1739, 1756, 1766 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1149 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  566 ( $M + 1$ ).

5     Stade G : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

10     Sous atmosphère inerte, 0,28 mmol du composé obtenu au stade F précédent sont dissous dans 2 ml de méthanol en présence de 0,34 mmol de méthylate de sodium. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Après concentration et hydrolyse, le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé. Après purification par chromatographie sur gel silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 90-91°C (décomposition).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1722 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3442 \text{ cm}^{-1}$ .

15     Spectre de masse :  $m/z$  466 ( $M + 1$ ).

Stade H : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

20     Sous atmosphère inerte, 0,26 mmol du composé obtenu au stade G précédent sont chauffés à 100°C dans 4 ml de N,N-diméthyléthylène diamine pendant 7 heures. Après refroidissement l'excès de diamine est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 190°C (dégradation).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{CO} = 1249 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3446 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  490,5 ( $M + 1$ ).

25     EXEMPLE 2 : chlorhydrate de 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

3 ml d'acide chlorhydrique 12M sont ajoutés goutte à goutte à 0,2 mmol du composé de l'exemple 1 dissous dans 4 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à température ambiante puis concentré. Par addition d'éther éthylique, il se forme un précipité qui est filtré, permettant d'obtenir le produit attendu.

5 IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1686, 1744 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH} = 3431 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  390 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 3 :**     8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

10 Stade A : 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyéthoxy)-12H-benzo[a]phénoxazine-5,6-dicarboxylate de diméthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de l'exemple 1 à partir du composé du stade B de l'exemple 1.

Point de fusion : 87-88°C.

15 IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  510 ( $M + 1$ ).

Stade B : 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé du stade A précédent.

Point de fusion :  $> 80^\circ\text{C}$  (dégradation).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  534 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 4 :**     8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

25



Sous atmosphère inerte, 0,93 mmol de triéthylamine puis 0,93 mmol de chlorure de mésyle sont ajoutés à une solution de 0,06 mmol du composé de l'exemple 3 dans 3 ml de dichlorométhane à 0°C. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 8 heures. A température ambiante, la solution est hydrolysée puis extraite par le dichlorométhane. La phase  
 5 organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 95/5), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 70-80°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1707, 1763  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Spectre de masse :  $m/z$  612 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 5 :**     2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-{2-[(méthylsulfonyl)oxy]éthoxy}-  
 1,2,3,8-tétrahydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

0,03 mmol du composé de l'exemple 4 sont dissous dans 1 ml d'acide formique et laissé  
 15 sous agitation à température ambiante pendant 3 heures. Après concentration, le résidu est repris par le dichlorométhane et lavé avec une solution de carbonate de sodium 2M puis avec de l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 9/1), le produit attendu est isolé.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1686, 1702  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3432  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Spectre de masse :  $m/z$  512 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 6 :**     2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo  
 [a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 à partir du composé de l'exemple 3.

25 Point de fusion : 216°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1690, 1741  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3427  $\text{cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  434 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 7:** 8-(formyl)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo  
[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu lors de la purification par chromatographie sur gel de silice de l'exemple 6.

5 Point de fusion : 202°C.

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1693, 1732 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3428 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  462 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 8:** 8-(phénoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-  
dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-  
dione

10

Stade A : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-èn-8-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-  
carboxylate de phényle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé du stade A de l'exemple 1 à partir du composé de la préparation B.

15 IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1111, 1197 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  393 ( $M + 1$ ).

Stade B : 8-(phénoxycarbonyl)-5,5-(1,2-éthylènedioxy)-2-méthyl-2,3,3a,3b,4,5,6,7,  
13a,13b-décahydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole  
-1,3-dione

20 Dans un système clos, 1 mmol du produit obtenu au stade A précédent et 3 mmol de N-méthylmaléimide sont agités à 95°C pendant 2 heures en présence de quelques gouttes de toluène. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4), le produit est isolé.

Point de fusion : 150°C (gomme).

25 IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1701, 1786 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  504 ( $M + 1$ ).

Stade C : 8-(phénoxy-carbonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-2-méthyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade C de l'exemple 1 à partir du composé du stade B précédent.

Point de fusion : 250°C (gomme).

IR(KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1752 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1191 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3463 \text{ cm}^{-1}$ .

Spectre de masse :  $m/z$  498 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 9:** 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé de l'exemple 8.

Spectre de masse :  $m/z$  435 ( $M + 1$ ).

**EXEMPLE 10:** 8-(tert-butoxycarbonyl)-2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade H de l'exemple 1 à partir du composé du stade G de l'exemple 1 et de N,N-diéthyléthylène diamine.

**EXEMPLE 11:** 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 10.

## **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

### **EXEMPLE 12 : Activité in vitro**

#### ✧ Leucémie murine L1210

La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., *Cancer Res.*; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en IC<sub>50</sub>, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire.

#### ✧ Lignées cellulaires humaines

Les composés de l'invention ont également été testés sur des lignées cellulaires humaines issues de tumeurs solides selon le même protocole expérimental que celui décrit sur la leucémie murine L1210 mais avec des temps d'incubation de 4 jours au lieu de 2 jours. A titre indicatif, le composé de l'exemple 2 présente un IC<sub>50</sub> inférieur à 1 µM sur les lignées humaines suivantes : carcinome de la prostate DU145, carcinome pulmonaire non à petites cellules A549, carcinome du colon HT-29 et carcinome épidermoïde KB-3-1.

Ces différents résultats démontrent clairement le fort potentiel anti-tumoral des composés de l'invention, sur les leucémie et les tumeurs solides.

### **EXEMPLE 13 : Action sur le cycle cellulaire**

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant

100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention sont particulièrement intéressants. Ainsi, ils induisent une accumulation d'au moins 80 % des cellules en phase G2 + M après 21 heures à une concentration inférieure à 2,5 µM.

#### **EXEMPLE 14 : Activité in vivo**

##### ***Activité antitumorale sur la leucémie P 388***

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales ( $10^6$  cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris B6D2F1 femelles (Iffa Credo, France). Six souris de 18 à 20 g ont été utilisées par groupe expérimental. Les produits ont été administrés par voie intrapéritonéale au jour 1.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$T/C \% (\text{souris}) = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

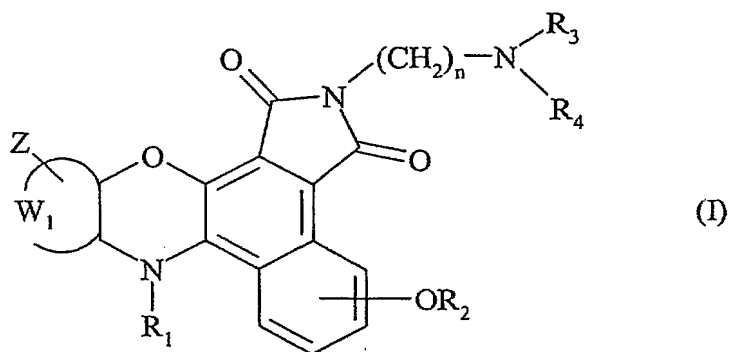
Les résultats obtenus montrent une excellente activité in vivo sur le modèle leucémique P 388 avec un T/C de 210 % pour une dose de 50 mg/kg, ainsi qu'une faible toxicité des composés témoin d'un excellent index thérapeutique.

#### **EXEMPLE 15 : Composition pharmaceutique : soluté injectable**

Composé de l'exemple 2 .....	10 mg
Eau distillée pour préparations injectables.....	25 ml

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
- $W_1$  représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,
  - $Z$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, halogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
  - $R_1$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-C(O)-R_5$  et une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisi parmi atomes d'halogène, groupements cyano,  $-OR_6$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)R_6$ ,  $-C(O)-NHR_6$ ,
- 10
- 15

dans lesquels :

- $\Rightarrow R_5$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou aryloxy,
  - $\Rightarrow R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou,
- 20

$R_6 + R_7$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- 5    ◦  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-R_8$  dans laquelle :

$R_8$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{S}(\text{O})_t-R_6$  (dans lequel  $R_6$  est tel que défini précédemment,  $t$  représente un entier compris entre 0 et 2 inclus) ou  $\text{T}_1-R_9$  (dans lequel  $\text{T}_1$  représente une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifiée et  $R_9$  représente un groupement choisi parmi halogène, cyano,  $-\text{OR}_6$ ,  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ),

- 10    ◦  $R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou,

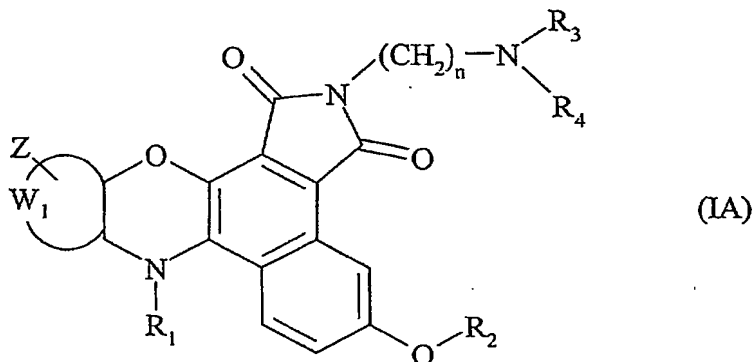
15     $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble, avec atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 6 chaînons, monocyclique, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote,

- $n$  représente un entier compris entre 1 et 6 inclus

20    leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

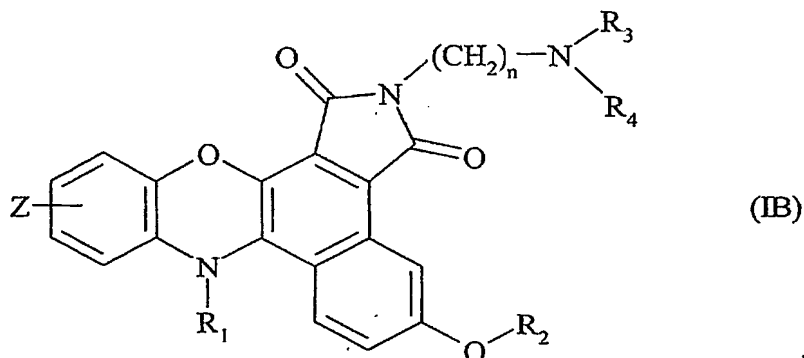
25    étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

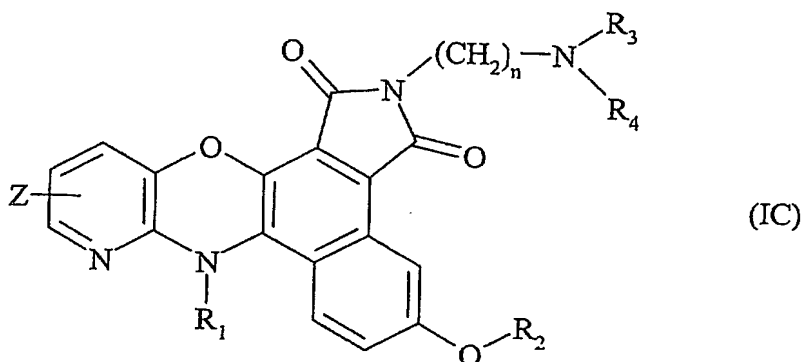
3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :





dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5      5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que  $Z$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10     6. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-C(O)-R_5$  dans lequel  $R_5$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15     7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-CH_2CH_2O-R_8$  dans lequel  $R_8$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20     8. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que  $n$  représente un nombre entier 2, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

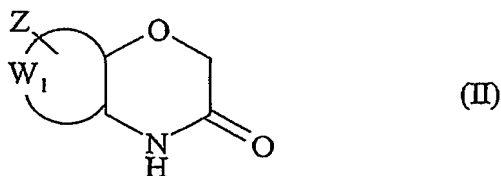
9. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-8-carbaldéhyde-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthylméthanesulfonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phénoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diméthylamino)éthyl]-5-(2-hydroxyéthoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, N-oxyde, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

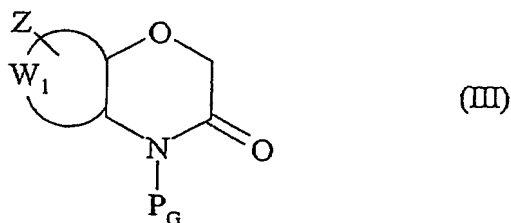
11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



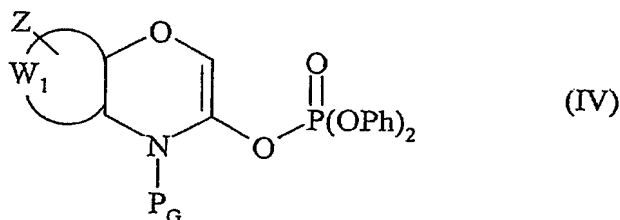
dans laquelle  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) dont on protège la fonction amine avec un groupement

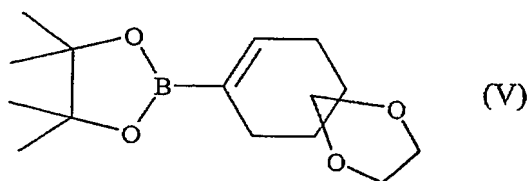
protecteur  $P_G$  bien connu de l'homme de l'art pour conduire au composé de formule (III) :



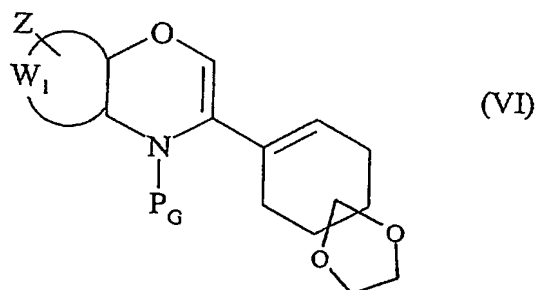
dans laquelle  $P_G$  représente un groupement tert-butyloxycarbonyl ou phénoxycarbonyl et  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (III) qui est traité par du diisopropylamidure de lithium suivi de chlorophosphate de diphenyle pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) qui est traité, en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, par un composé de formule (V) :



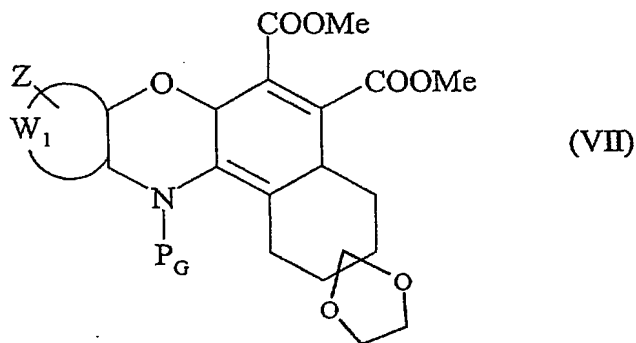
pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (VI) qui est :

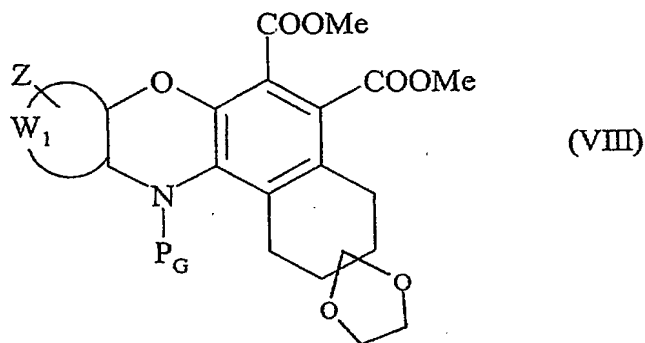
- soit traité sous atmosphère inerte, par de l'acétylène dicarboxylate de diméthyle,

pour conduire au composé de formule (VII) :

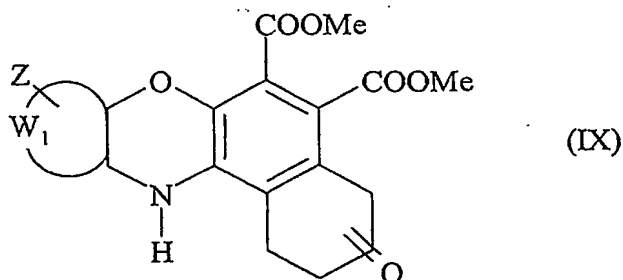


dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VII) qui est :

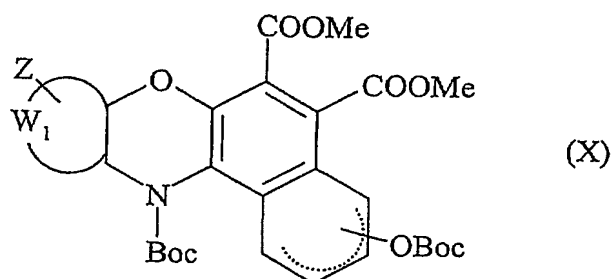
- 5 ♦ soit mis en présence de N-bromosuccinimide et de peroxyde de benzoyle, pour  
conduire au composé de formule (VIII) :



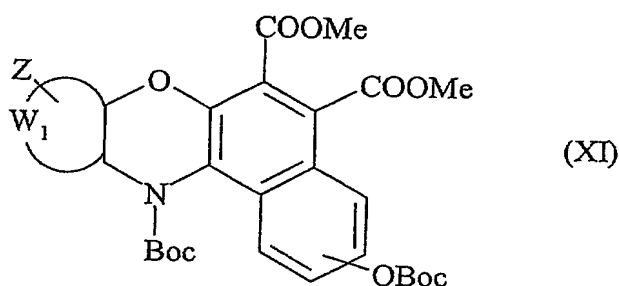
dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (VIII) qui est soumis à l'action d'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (IX) :



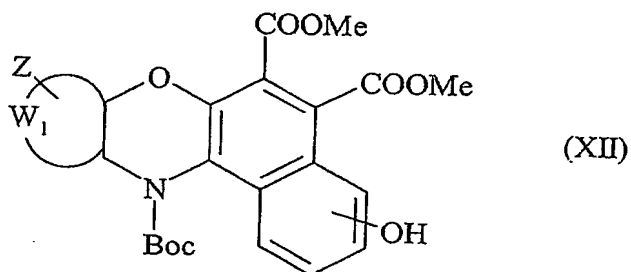
dans laquelle  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (IX) qui est soumis à l'action de di-tert-butylcarbonate en  
présence de 4-diméthylaminopyridine, pour conduire au composé de formule (X) :



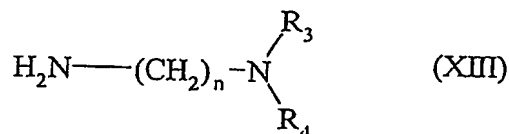
dans laquelle  $\text{---}$  représente une liaison simple ou double, Boc représente un groupement tert-butyloxycarbonyl et W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (X) qui est soumis à l'action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, pour conduire au composé de formule (XI) :



dans laquelle Boc, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XI) qui est soumis à l'action de méthanolate de sodium puis qui est hydrolysé pour conduire au composé de formule (XII) :

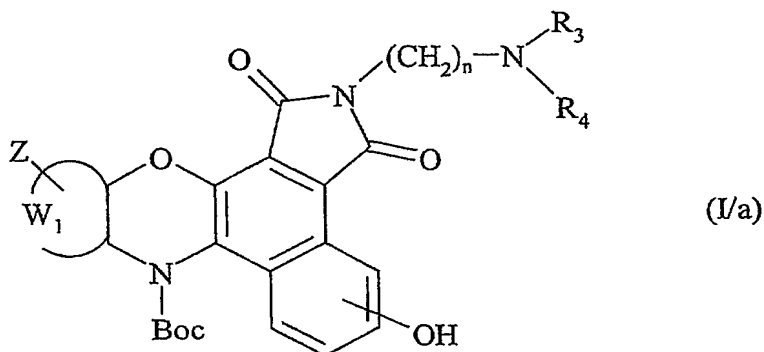


dans laquelle Boc, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (XII) qui est soumis à l'action d'un composé de formule (XIII) :

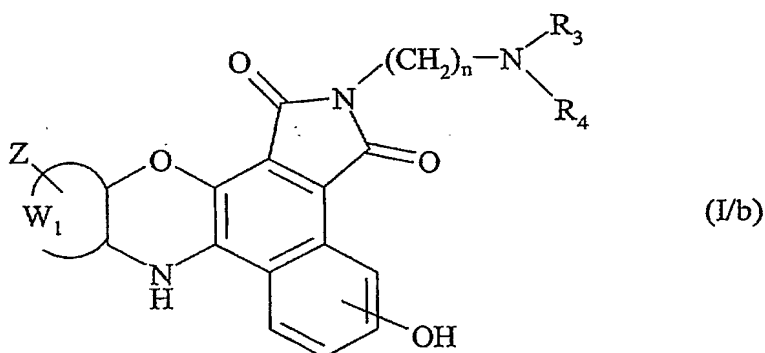


dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et n sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au

composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

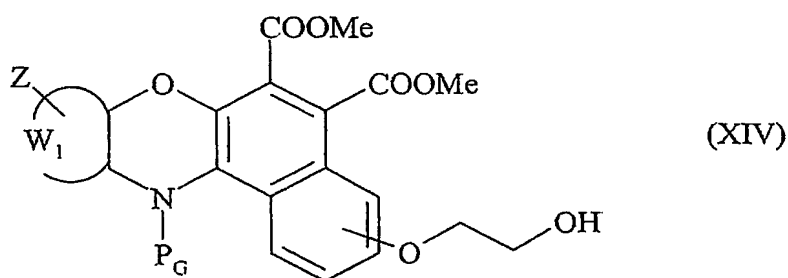


dans laquelle Boc, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de  
réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (I/b),  
cas particulier des composés de formule (I) :



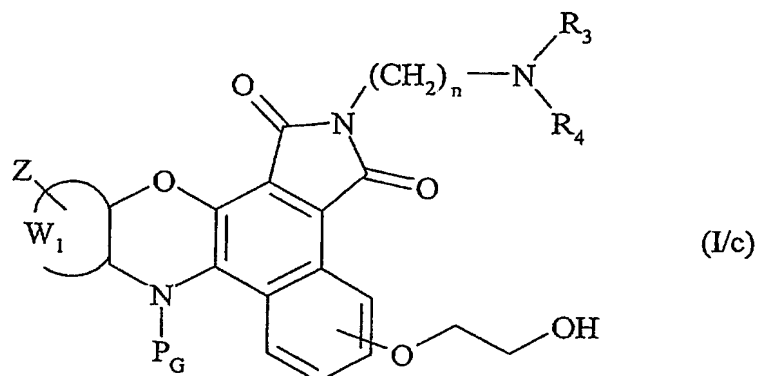
dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z et n sont tels que définis précédemment,

♦ soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (X), pour  
conduire au composé de formule (XIV) :



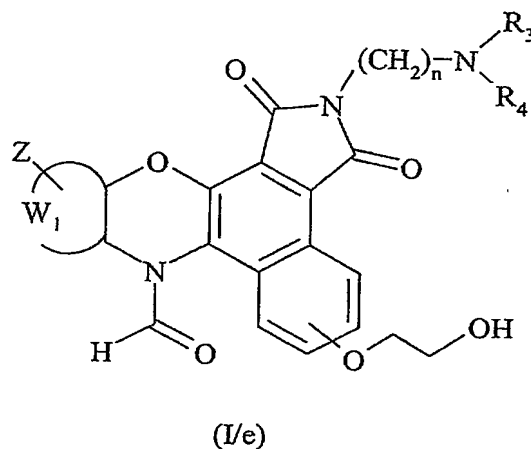
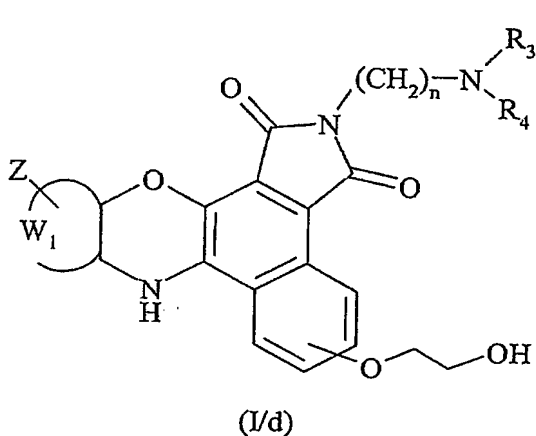
dans laquelle P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub>, et Z sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XIV) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le  
composé de formule (XII), pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier

des composés de formule (I) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I/c) qui est :

- 5     □ soit éventuellement soumis à l'action d'acide formique pour conduire aux  
composés de formule (I/d) et (I/e), cas particuliers des composés de formule (I) :

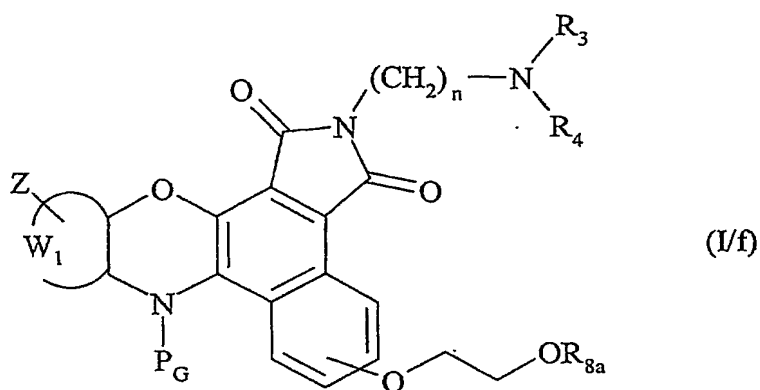


dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,

- 10     □ soit éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XV) :



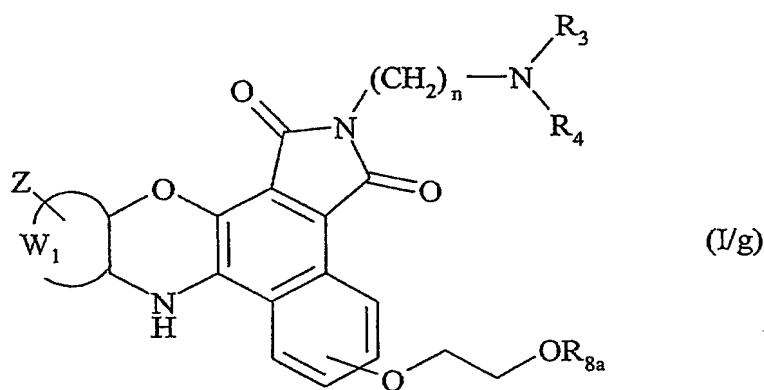
dans laquelle  $G$  représente un groupement partant et  $R_{sa}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_8$  dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I),



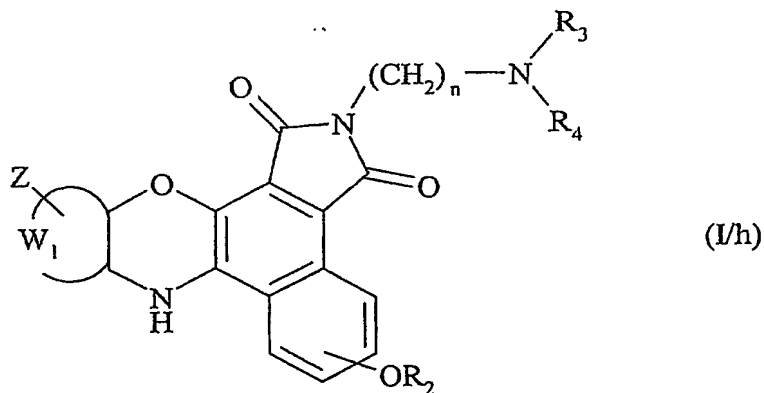
dans laquelle  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/f) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des méthodes classiques de la synthèse organique pour conduire au composé de

5

formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/b), (I/d) et (I/g) forment les composés de formule (I/h) :



10

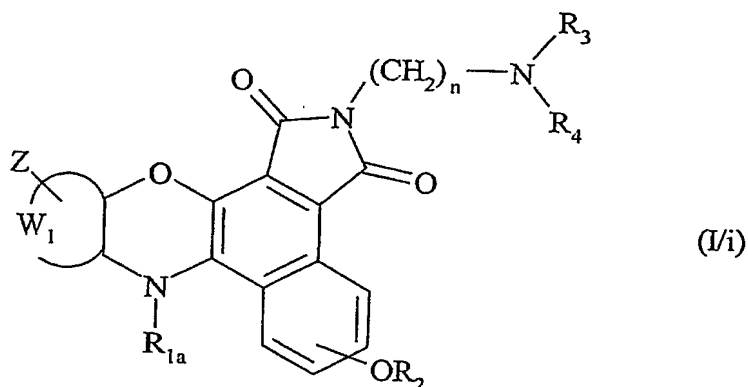
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  et  $n$  sont tels que définis précédemment,



composés de formule (I/h) qui sont éventuellement soumis à l'action d'un composé de formule (XVI) :

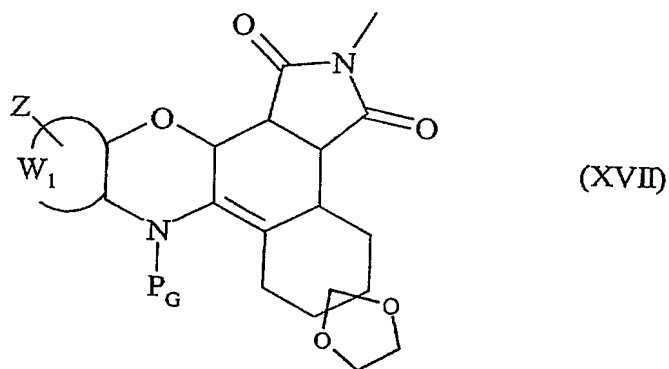


dans laquelle  $R_{1a}$ , différent de atome d'hydrogène, prend la même définition que  $R_1$  dans la formule (I) et G est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



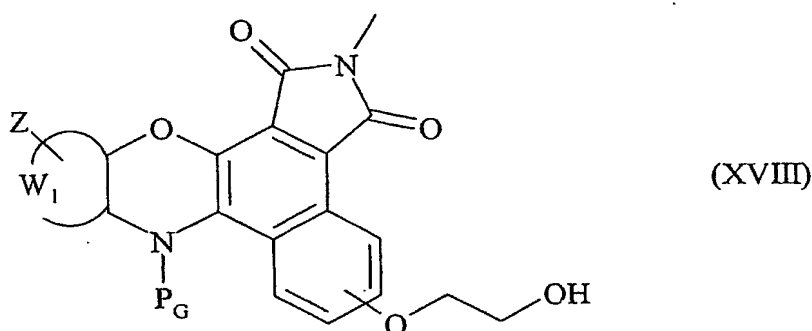
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ , Z et n sont tels que définis précédemment,

• soit traité avec du N-méthylmaléimide, pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VII) pour conduire au composé de formule (XVIII) :



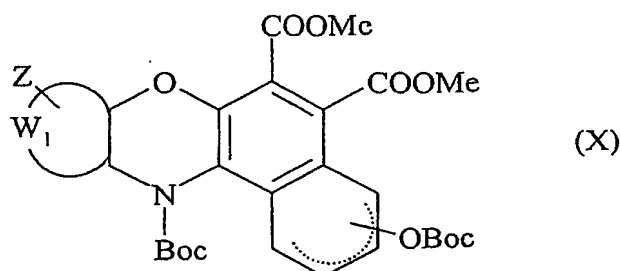
dans laquelle  $P_G$ ,  $W_1$ , et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (XVIII) qui est soumis aux mêmes conditions de réactions que le  
composé de formule (XII) pour conduire au composé de formule (I/d) tel que décrit  
précédemment,

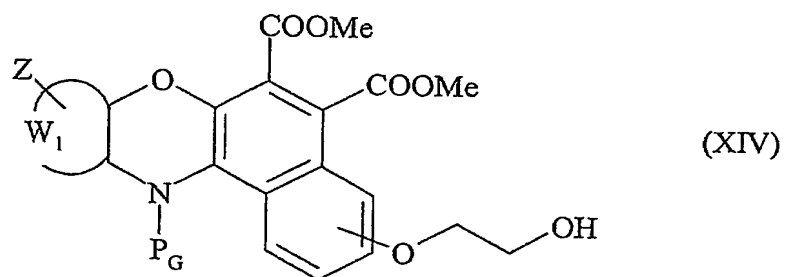
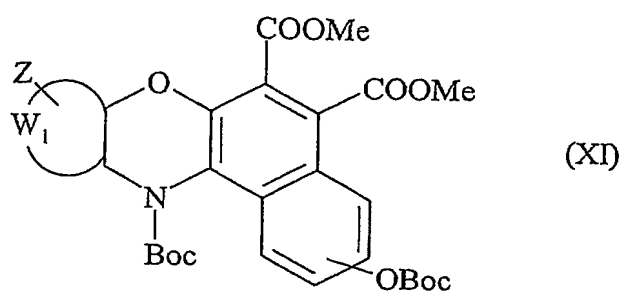
les composés de formule (I/a) à (I/i) forment l'ensemble des composés de formule (I),  
que l'on purifie le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui  
peuvent si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique  
classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels  
d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé  
de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en  
combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques,  
pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon le revendication 12, utile en tant que  
médicament, dans le traitement des cancers.

14. Composés de formule (X), (XI) et (XIV) :





utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

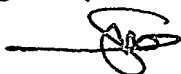
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28953	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/12/96	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		COUDERT	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	430, rue de St Denis	
	Code postal et ville	45560	SAINT DENIS EN VAL (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEPIFRE	
Prénoms		Franck	
Adresse	Rue	272, route d'Ardon	
	Code postal et ville	45160	OLIVET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

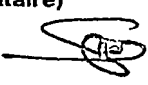
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		28953	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 12 964	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1.» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HICKMAN	
Prénoms		John	
Adresse	Rue	136, rue de Tocqueville	
	Code postal et ville	75017	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PIERRE	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, chemin des Bois Janeaudes	
	Code postal et ville	78580	LES ALLUETS LE ROI (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235\*02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

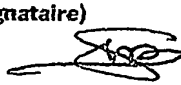
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		28953	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 12 966	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de benzo[c][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		KRAUS-BERTHIER	
Prénoms		Laurence	
Adresse	Rue	20, petite rue des Champarons	
	Code postal et ville	92700	COLOMBES (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 18 octobre 2002			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

10/531648

JC13 Rec' CT/PTO 15 APR 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

PD

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 0212964 filed 18 October 2002;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

26<sup>th</sup>

day of

November 2003

*V.I. Coulson*

V.I. COULSON

**FRENCH REPUBLIC**  
**NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION**

**UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION**

**OFFICIAL COPY**

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 28 October 2003

For the Director General of the  
National Institute for  
Industrial Property  
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

**NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**HEAD OFFICE**

26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08

Tel.: 33 (0)1 53 04 53 04 Fax: 33 (0)1 53 04 45 23 [www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

National Public Institution created by law  
no. 51-444 of 19 April 1951



**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**
**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
 75800 Paris Cedex 08  
 Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 94 86 54

**REQUEST FOR GRANT 1/2**

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink

<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b> <b>DATE</b> 18 OCT. 2002 <b>PLACE</b> 75 INPI PARIS <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>ATTRIBUTED BY THE INPI</b> 0212964 <b>FILING DATE ATTRIBUTED BY THE INPI</b> 18 OCT. 2002 <b>Your references for this file (optional)</b> 28953		<b>1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED</b> LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Confirmation of a deposit by facsimile</b> <input type="checkbox"/> No. attributed by the INPI to the facsimile			
<b>2 NATURE OF THE APPLICATION</b>		<b>Mark one of the following 4 boxes</b>	
Patent Application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional Application <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
<b>3 TITLE OF THE INVENTION</b> (maximum 200 characters or spaces) New substituted benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
<b>4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION</b>		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
<b>5 APPLICANT</b>		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Name or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Fax no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTYPATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

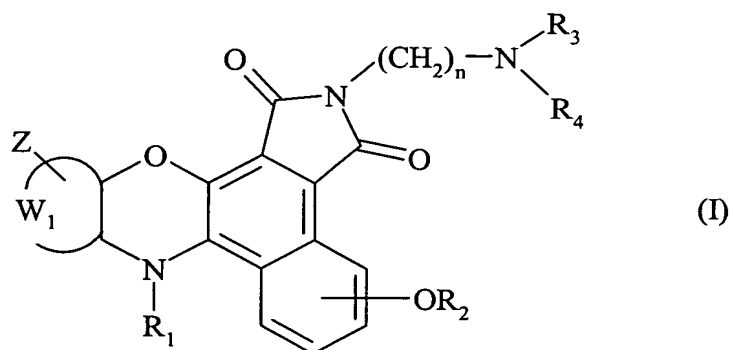
<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b>	
DATE 18 OCT 2002	
PLACE 75 INPI PARIS	
NATIONAL REGISTRATION NO. ATTRIBUTED BY THE INPI 0212964	
<b>Your references for this file:</b> (optional)	28953
<b>6 AUTHORISED AGENT</b>	
Name	WENGER
Forename	Sabine
Practice or company	LES LABORATOIRES SERVIER
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond	
Address	Street 12, Place de La Défense
	Postal code and town 92415 COURBEVOIE Cedex
Telephone no. (optional)	01.55.72.60.00
Fax no. (optional)	01.55.72.72.13
E-mail address (optional)	
<b>7 INVENTOR(S)</b>	
The inventors are the Applicants	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate declaration of inventorship
<b>8 SEARCH REPORT</b>	
	For a patent application only (including division and conversion)
immediate drawing up or deferred drawing up	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Payment of the fees in instalments	Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>9 REDUCTION IN FEES</b>	
For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached	
<b>10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT</b> (Name and position of signatory) (signature)  Sabine WENGER, Patent Engineer	
<b>STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI</b> (signature)	

The present invention relates to new benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them. The compounds of the present invention are of valuable therapeutic use owing to their anti-tumour activity.

5 In the literature, J. Pharm. Sciences, 1974, 63(8), pp 1314-1316 describes the synthesis of benzoxazinoquinoline compounds having anti-tumour properties. Patent Application EP 0 841 337 claims substituted 7,12-dioxabenz[a]anthracene compounds and describes their anti-cancer properties.

10 The novelty of the compounds of the present invention is to be found both in their structure and in their use as anti-tumour agents. Their bioavailability is also clearly superior compared with the compounds of the prior art.

The present invention relates more specifically to compounds of formula (I) :



15 wherein :

- $W_1$  represents, with the carbon atoms to which it is attached, a phenyl group or a pyridyl group,
  - $Z$  represents a group selected from hydrogen, halogen, and the groups linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, aryl- $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, aryloxy, aryl- $(C_1-C_6)$ alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, hydroxy and linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkoxy,
  - $R_1$  represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched
- 20

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched and -C(O)-R<sub>5</sub>, or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain, substituted by one or more identical or different groups selected from halogen and the groups cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub> and -C(O)-NHR<sub>6</sub>,

wherein:

⇒ R<sub>5</sub> represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched and aryloxy,

⇒ R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub>, which may be identical or different, each represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or

R<sub>6</sub> + R<sub>7</sub> together form, with the nitrogen atom carrying them, a monocyclic heterocycle having 5 or 6 ring members and optionally containing in the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen.,

15 • R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a group of formula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-R<sub>8</sub> wherein :

R<sub>8</sub> represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>6</sub> (wherein R<sub>6</sub> is as defined hereinbefore and t represents an integer of from 0 to 2 inclusive) and T<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> (wherein T<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain and R<sub>9</sub> represents a group selected from halogen, cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)H, -C(O)OR<sub>6</sub> and -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>),

• R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which may be identical or different, each represents, independently of the other, a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> together form, with the nitrogen atom carrying them, a monocyclic heterocycle having 5 or 6 ring members and optionally containing in the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen,

• n represents an integer of from 1 to 6 inclusive,

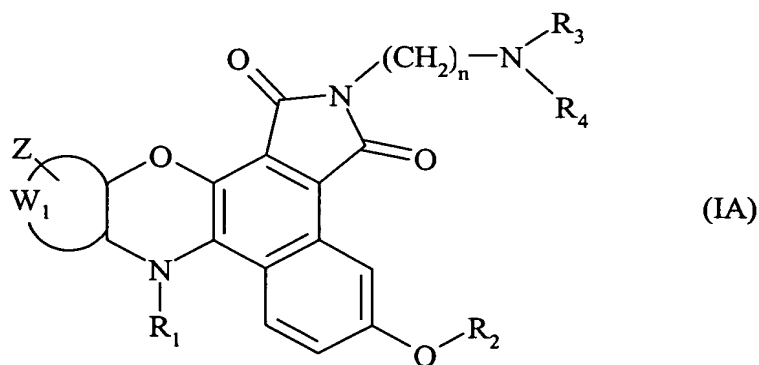
to their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

wherein "aryl" is to be understood as meaning a phenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)trihaloalkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, and amino optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphonic, acetic, trifluoroacetic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartaric, maleic, citric, ascorbic, methanesulphonic and camphoric acid etc...

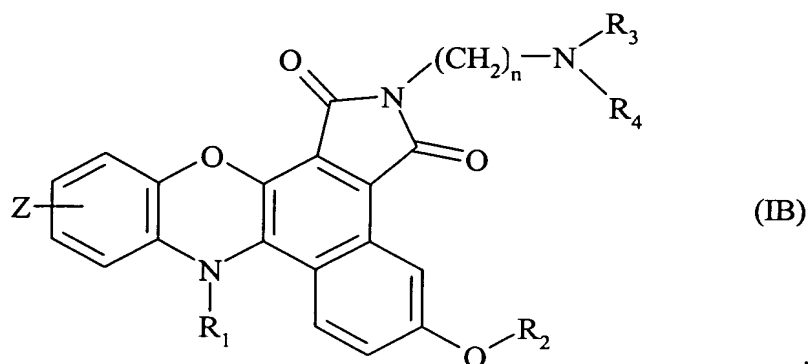
Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, etc...

Preferred compounds of the invention are the compounds of formula (I) corresponding more especially to formula (IA) :



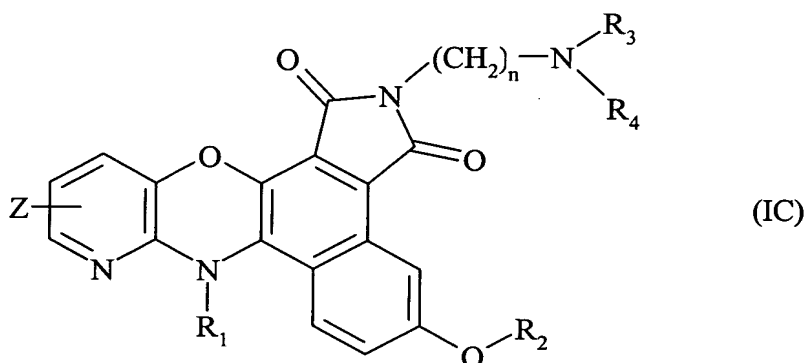
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined for formula (I).

According to a second advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) corresponding more especially to formula (IB) :



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore.

According to a third advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) corresponding more especially to formula (IC) :



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore.

In one embodiment of interest, the group  $Z$  preferred in accordance with the invention is the hydrogen atom.

In another embodiment of interest, the group  $R_1$  preferred in accordance with the invention is the hydrogen atom and the group  $-C(O)-R_5$  wherein  $R_5$  represents more especially a hydrogen atom.

Advantageously, the group  $R_2$  preferred in accordance with the invention is the hydrogen atom and the group  $-CH_2CH_2O-R_8$  wherein  $R_8$  represents more especially a hydrogen atom.

Very advantageously, preferred compounds of the invention are those wherein n represents the integer 2.

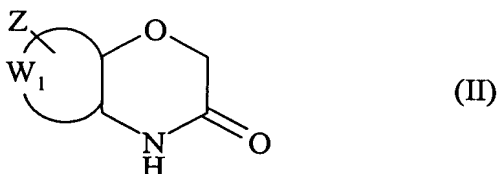
Especially advantageously, the groups R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> preferred in accordance with the invention, which may be identical or different, each represents independently of the other a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group.

Compounds preferred in accordance with the invention are :

- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]-phenoxazine-8-carbaldehyde-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethylmethanesulphonate)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione.

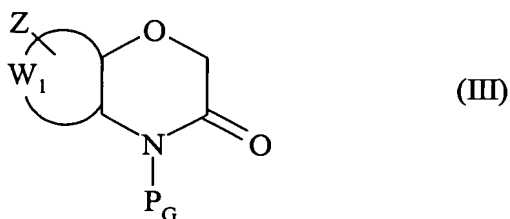
The enantiomers, diastereoisomers, N-oxides, and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, of the preferred compounds form an integral part of the invention.

The invention extends also to a process for the preparation of compounds of formula (I), which is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :



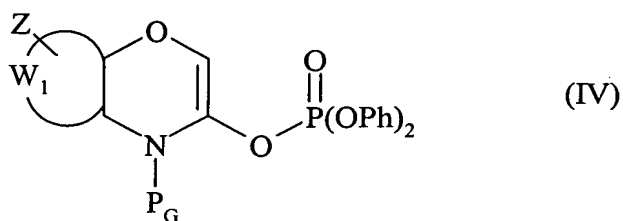
wherein W<sub>1</sub> and Z are as defined for formula (I),

the amine function of which compound of formula (II) is protected by a protecting group P<sub>G</sub> well known to the person skilled in the art to yield a compound of formula (III) :



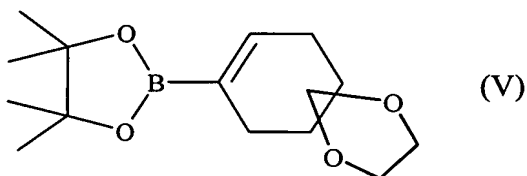
wherein  $P_G$  represents a tert-butoxycarbonyl or phenoxy carbonyl group and  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (III) is treated with lithium diisopropylamide followed by diphenyl chlorophosphate to yield a compound of formula (IV) :

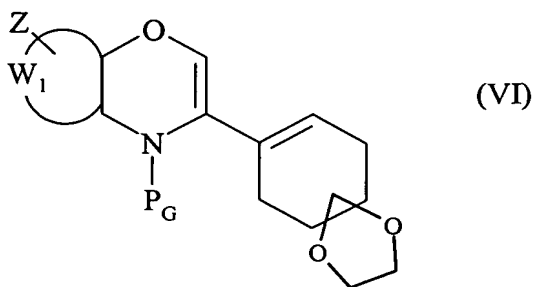


wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (IV) is treated, in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride, with a compound of formula (V) :



to yield a compound of formula (VI) :

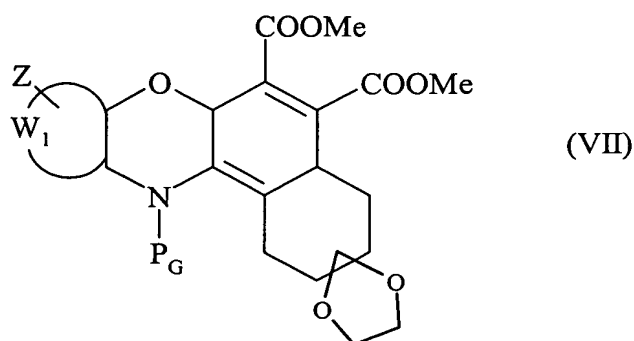


wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (VI) is :

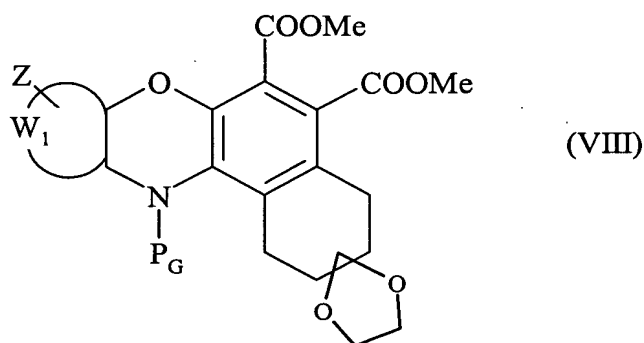
- either treated under an inert atmosphere with dimethyl acetylenedicarboxylate to yield a compound of formula (VII) :



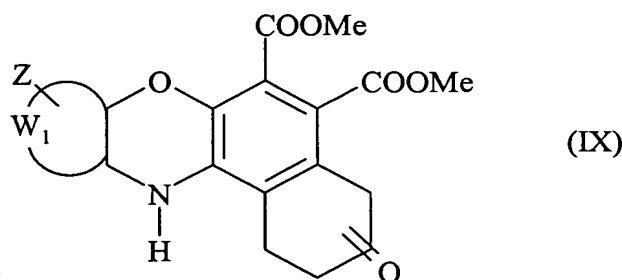


wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (VII) is :

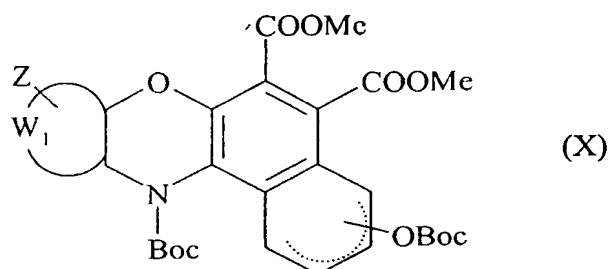
- ♦ either treated with N-bromosuccinimide and benzoyl peroxide to yield a compound of formula (VIII) :



wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (VIII) is subjected to the action of hydrochloric acid to yield a compound of formula (IX) :

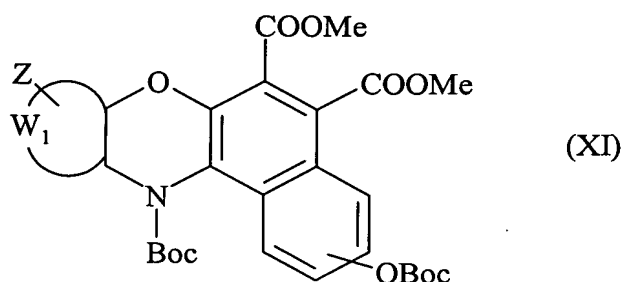


wherein  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (IX) is subjected to the action of di-tert-butyl dicarbonate in the presence of 4-dimethylaminopyridine to yield a compound of formula (X) :



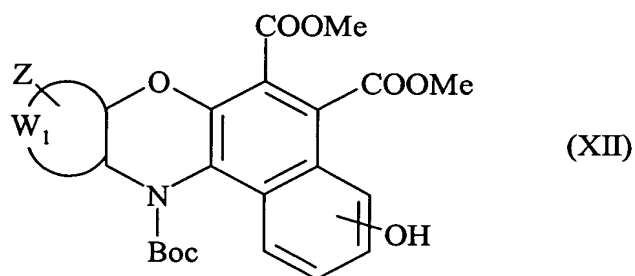
wherein        represents a single or double bond, Boc represents a tert-butoxycarbonyl group and W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (X) is subjected to the action of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone to yield a compound of formula (XI) :



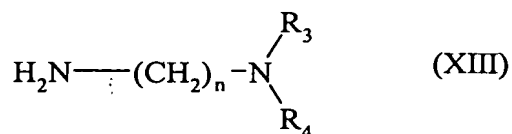
wherein Boc, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XI) is subjected to the action of sodium methanolate and is then hydrolysed to yield a compound of formula (XII) :

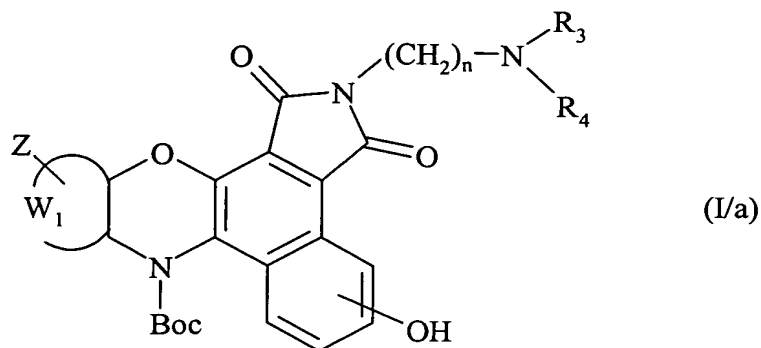


wherein Boc, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XII) is subjected to the action of a compound of formula (XIII) :

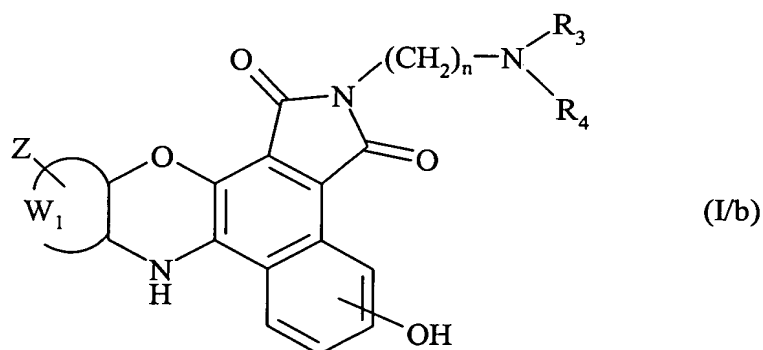


wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and n are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



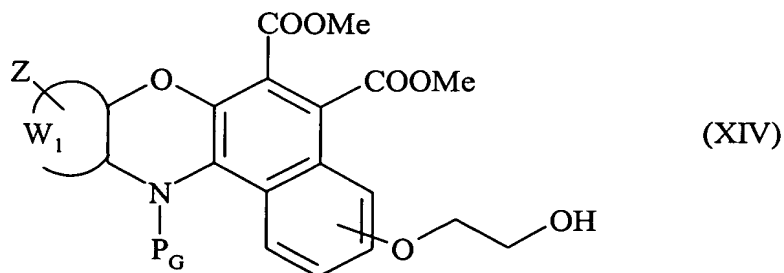
wherein Boc, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/a) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VIII) to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :



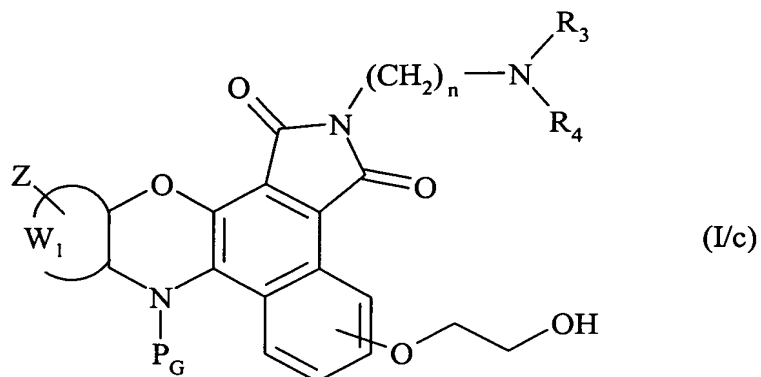
wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined hereinbefore,

- ♦ or subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (X) to yield a compound of formula (XIV) :



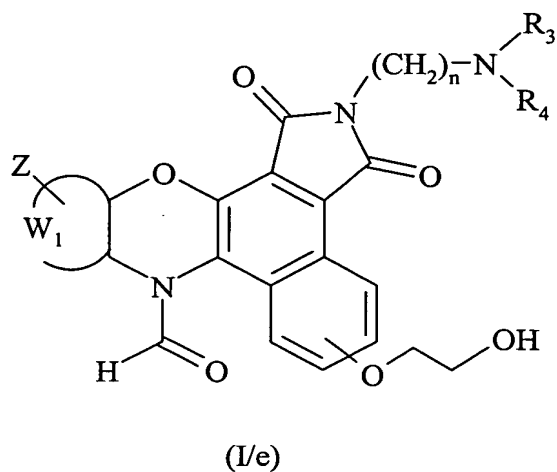
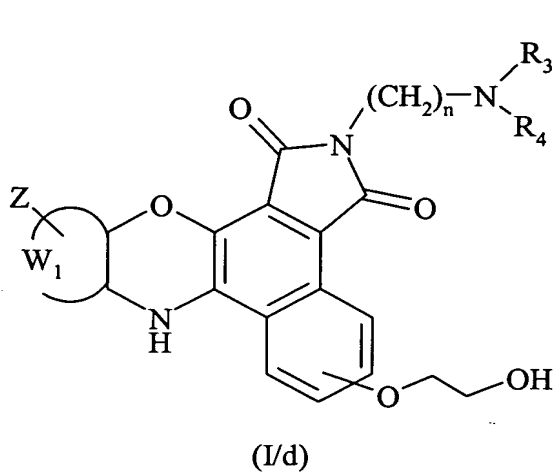
wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XIV) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XII) to yield a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



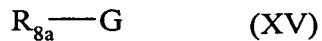
wherein  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,  
 which compound of formula (I/c) is :

- either optionally subjected to the action of formic acid to yield compounds of formulae (I/d) and (I/e), particular cases of the compounds of formula (I) :

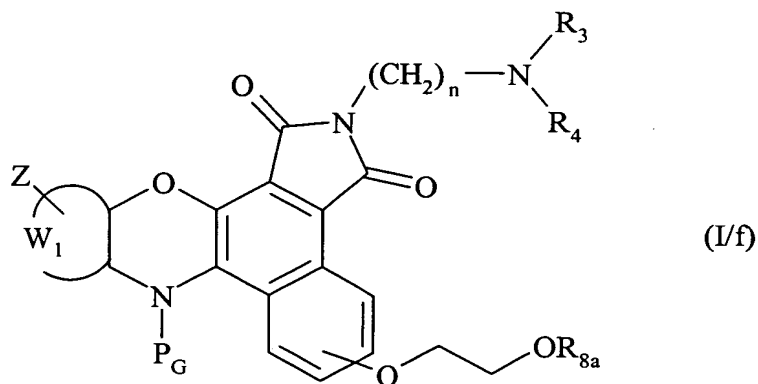


wherein  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

- or optionally subjected to the action of a compound of formula (XV) :

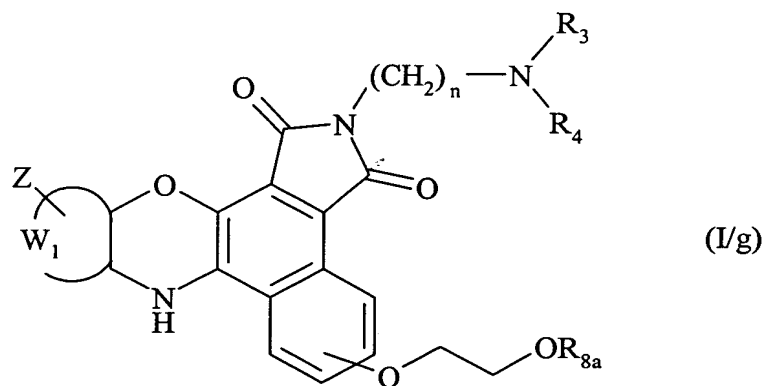


wherein  $G$  represents a leaving group and  $R_{8a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_8$  in formula (I), to yield a compound of formula (I/f), a particular case of the compounds of formula (I):



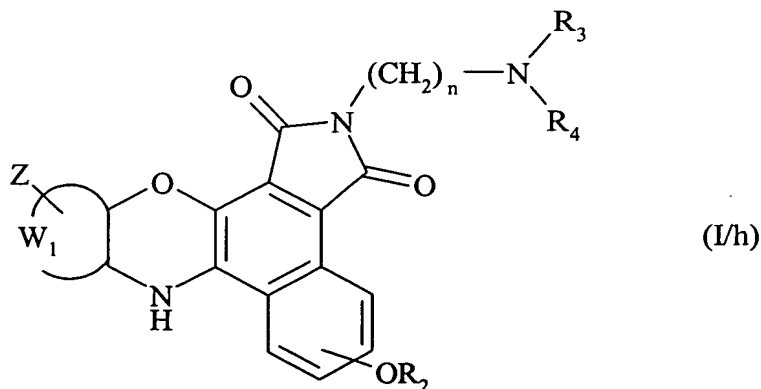
wherein  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

the amine function of which compounds of formula (I/f) is optionally deprotected according to conventional methods of organic synthesis to yield a compound of formula (I/g), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/b), (I/d) and (I/g) constituting the compounds of formula (I/h) :

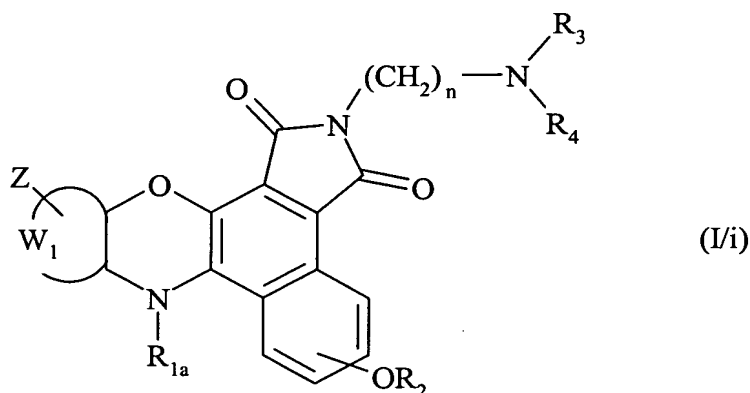


wherein  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/h) are optionally subjected to the action of a compound of formula (XVI) :

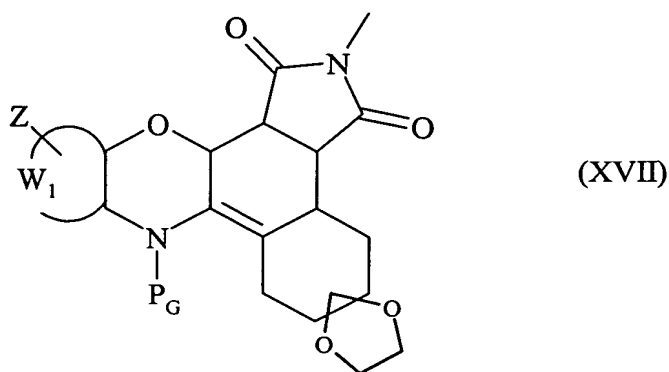


wherein  $R_{1a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_1$  in formula (I) and G is as defined hereinbefore, to yield a compound of formula (I/i), a particular case of the compounds of formula (I) :



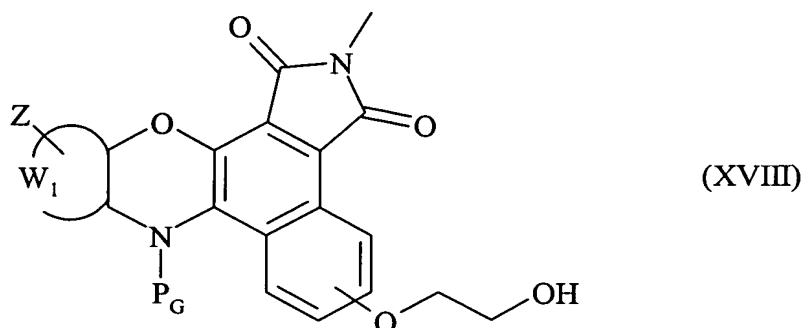
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ , Z and n are as defined hereinbefore,

- or treated with N-methylmaleimide to yield a compound of formula (XVII) :



wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XVII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VII) to yield a compound of formula (XVIII) :



wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore, which compound of formula (XVIII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XII) to yield a compound of formula (I/d) as described hereinbefore,

5 the compounds of formulae (I/a) to (I/i) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds are, if appropriate, purified according to conventional purification techniques, may, if desired, be separated into their different isomers according to a conventional separation technique and are, if desired, converted into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10 The invention relates also to compounds of formula (X), (XI) and (XIV), which are synthesis intermediates for use in the preparation of the compounds of formula (I).

The compounds of formulae (II), (V), (XIII), (XV) and (XVI) are either commercially available compounds, or are compounds obtained according to conventional methods of organic synthesis readily accessible to the person skilled in the art.

15 The compounds of formula (I) have valuable pharmacological properties. They have an excellent *in vitro* cytotoxicity not only on leukaemia cell lines but also on solid tumour lines, and also have an action on the cell cycle and are active *in vivo*, on a leukaemia model. Those properties enable them to be used therapeutically as anti-tumour agents.

20 The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising the products of formula (I), optical isomers thereof or one of the pharmaceutically acceptable addition

salts thereof with a base or an acid, on its own or in combination with one or more inert, non-toxic excipients or carriers.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those which are suitable for oral, parenteral, nasal, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, and especially tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, paquets, gelatin capsules, glossettes, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable or drinkable preparations, aerosols, eye drops or nose drops.

In view of the pharmacological properties characteristic of the compounds of formula (I), the pharmaceutical compositions comprising the said compounds of formula (I) as active ingredient are thus especially useful in the treatment of cancers.

The useful dosage varies in accordance with the age and weight of the patient, the administration route, the nature of the therapeutic indication and of any associated treatments and ranges from 0.1 to 400 mg per day in one or more administrations.

The following Examples illustrate the invention but do not limit it in any way. The starting materials employed are known products or products prepared according to known procedures.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectrophotometric techniques (infrared, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry...).

**PREPARATION A : tert-Butyl 3-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate**

**Step A : tert-Butyl 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-one-4-carboxylate**

Under an inert atmosphere, 73 mmol of 2H-1,4-benzoxazin-3-one are dissolved in 100 ml



of acetonitrile in the presence of 3.65 mmol of 4-dimethylaminopyridine and 80 mmol of di-tert-butyl dicarbonate. The mixture is stirred for 4 hours. After concentration, the residue is taken up in ethyl acetate. The organic phase is washed with a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After evaporation of the solvent and purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 8/2), the expected product is isolated.

Melting point : 72°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1713, 1779  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 250 (M + 1).

Step B : *tert-Butyl 3-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate*

Under an anhydrous atmosphere, 12 mmol of TMEDA are added to a solution of 10 mmol of the product obtained in the above Step A in 50 ml of anhydrous THF. After having cooled the solution to -78°C, 12 mmol of 2M LDA (in a heptane /THF solution) are added dropwise. After stirring for 2 hours, 12 mmol of diphenyl chlorophosphate are added dropwise to the reaction mixture, which is maintained at -78°C for a further 2 hours. After returning to ambient temperature, the solution is hydrolysed and then extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification of the residue by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 9/1), the expected product is isolated.

Melting point : 64°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1732  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{P=O}$  1313  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 482 (M + 1).

**PREPARATION B : Phenyl 3-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-2,3-dihydro-4H-pyrido-[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate**

Step A : *Phenyl 2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one-4-carboxylate*

Under an anhydrous atmosphere, a solution of 10 mmol of 2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one in 50 ml of tetrahydrofuran is cooled to -78°C. At that temperature, 11 mmol of a

1.6M solution of *n*-butyllithium in hexane are added dropwise. After 30 minutes' contact at  $-78^{\circ}\text{C}$ , 11 mmol of phenyl chloroformate are added dropwise and stirring is maintained for a further 2 hours. After returning to ambient temperature, the solution is hydrolysed and then extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 8/2), the expected product is isolated.

Melting point :  $97^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1717\text{ cm}^{-1}$  ;  $1803\text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  271 ( $M + 1$ ).

Step B : *Phenyl 3-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-4H-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-4-carboxylate*

The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step B of Preparation A starting from the compound of the above Step.

Melting point :  $82^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1749\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{P=O}} 1294\text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  503 ( $M + 1$ ).

### **PREPARATION C : 8-(Pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene**

Step A : *8-(Trifluoromethyl)sulphonyloxy-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene*

Under an anhydrous atmosphere, a 2M solution of 6.4 mmol of LDA in a mixture of THF/heptane is diluted with 8 ml of THF. The temperature is lowered to  $-78^{\circ}\text{C}$  and then 6.4 mmol of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one dissolved in 8 ml of THF are slowly added. The reaction mixture is stirred for 2 hours at that temperature and 9.6 mmol of *N*-phenyltrifluoromethanesulphonimide dissolved in 8 ml of THF are added. After stirring for 15 minutes at  $-78^{\circ}\text{C}$  and then returning to ambient temperature for a night, the mixture is concentrated. After purification on neutral alumina gel (petroleum ether/ethyl acetate : 95/5), the expected product is isolated.

IR (NaCl film) :  $\nu_{\text{C=C}} = 1692\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{SO}_2} = 1418\text{ cm}^{-1}$ .

Step B : 8-(Pinacolboronyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene

Under an inert atmosphere, 0.7 mmol of the product obtained in the above Step A, 1.05 mmol of pinacolborane, 0.028 mmol of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, 0.084 mmol of triphenylarsine and 2.1 mmol of triethylamine are mixed in 3 ml of toluene and then heated at 80°C for 2 hours. After cooling, the residue is taken up in ethyl acetate and washed with a saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification of the residue by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 9/1), the expected product is isolated.

Melting point : 58°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=C}$  = 1635  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1115, 1143  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 267 (M + 1).

**EXAMPLE 1 : 8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione**

Step A : tert-Butyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate

Under an inert atmosphere, a 1M solution of 1 mmol of the product of Preparation A and 5 % bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride in tetrahydrofuran is stirred for 10 minutes at ambient temperature. 1.5 mmol of the product of Preparation C, a few drops of ethanol and 2 mmol of a 2M aqueous sodium carbonate solution are added to the reaction mixture, which is then refluxed for one hour. After cooling and hydrolysis, the solution is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 6/4), the expected product is isolated.

Melting point : 92-93°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1711  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1113, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 372 (M + 1).

Step B: *Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4,4a,6a-hexahydro-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

In a closed system, 8 mmol of the product obtained in the above Step A and 40 mmol of dimethyl acetylenedicarboxylate are stirred at 80°C for 22 hours. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 7/3), the expected product is isolated.

Melting point : 234-235°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1728 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 514 (M + 1).

Step C: *Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-(1,2-ethylenedioxy)-1,2,3,4-tetrahydro-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

Under an inert atmosphere, 0.92 mmol of the product obtained in the above Step B and 2.75 mmol of recrystallised N-bromosuccinimide in 23 ml of distilled carbon tetrachloride are heated at reflux for 10 minutes, using a 60 W lamp, in the presence of a catalytic amount of benzoyl peroxide. After cooling, the solution is filtered and then concentrated. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 6/4), the expected product is isolated.

Melting point : < 50°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1701, 1717, 1733 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1152, 1195 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 512 (M + 1).

Step D: *Dimethyl 3-oxo-1,3,4,12-tetrahydro-2H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

3 ml of 12M hydrochloric acid are added dropwise to 0.6 mmol of the product obtained in the above Step C dissolved in 3 ml of ethanol. The mixture is stirred for 1.5 hours at ambient temperature. After neutralisation with a saturated sodium hydrogen carbonate solution and extraction with ethyl acetate, the organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification by chromatography on silica gel

(petroleum ether/ethyl acetate : 5/5 to 0/10), the expected product is isolated.

Melting point : 250-251°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1695, 1720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3430  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  366 ( $M + 1$ ).

- 5     Step E :     *Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-1,2-dihydro-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

Under an inert atmosphere, 0.69 mmol of the compound obtained in the above Step D is dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran. After the addition of 1.73 mmol of 4-dimethylaminopyridine and 1.73 mmol of di-tert-butyl dicarbonate, the mixture is stirred for 12 hours. After concentration, the residue is taken up in ethyl acetate and washed twice with a 1M hydrochloric acid solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated, allowing the expected product to be obtained.

IR (NaCl film) :  $\nu_{C=O}$  = 1728, 1756  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1139  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  568 ( $M + 1$ ).

- 15     Step F :     *Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

Under an inert atmosphere, 0.62 mmol of the compound obtained in the above Step E is dissolved in 5 ml of toluene in the presence of 4.96 mmol of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone and the mixture is heated at 90°C for 24 hours. After cooling and concentration, the reaction mixture is taken up in dichloromethane and washed with an 8 % sodium hydroxide solution. The aqueous phase is extracted with dichloromethane and the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 7/3), the expected product is isolated.

- 25     Melting point : 101-102°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1731, 1739, 1756, 1766  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC}$  = 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  566 ( $M + 1$ ).

Step G : *Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate*

Under an inert atmosphere, 0.28 mmol of the compound obtained in the above Step F is dissolved in 2 ml of methanol in the presence of 0.34 mmol of sodium methanolate. The mixture is stirred at ambient temperature for 12 hours. After concentration and hydrolysis, the mixture is extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 7/3), the expected product is isolated.

Melting point : 90-91°C (decomposition).

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1722 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{COC}} = 1152 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{OH}} = 3442 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 466 (M + 1).

Step H : *8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione* .

Under an inert atmosphere, 0.26 mmol of the compound obtained in the above Step G is heated at 100°C in 4 ml of N,N-dimethylethylenediamine for 7 hours. After cooling, the excess of diamine is evaporated off. After purification by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol : 95/5), the expected product is isolated.

Melting point : 190°C (degradation).

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{CO}} = 1249 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{OH}} = 3446 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 490.5 (M + 1).

**EXAMPLE 2 :** **2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione hydrochloride**

3 ml of 12M hydrochloric acid are added dropwise to 0.2 mmol of the compound of Example 1 dissolved in 4 ml of ethanol. The reaction mixture is stirred for 1.5 hours at ambient temperature and then concentrated. By addition of ethyl ether, a precipitate is formed which is filtered off, allowing the expected product to be obtained.

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1686, 1744 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH, OH}} = 3431 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 390 (M + 1).

**EXAMPLE 3 :** 8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione

5 Step A : Dimethyl 12-(tert-butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethoxy)-12H-benzo[a]phenoxazine-5,6-dicarboxylate

The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step F of Example 1 starting from the compound of Step B of Example 1.

10 Melting point : 87-88°C.

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1725\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3440\text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 510 (M + 1).

Step B : 8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione

15 The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step H of Example 1 starting from the compound of the above Step A.

Melting point : > 80°C (degradation).

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1763\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3447\text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 534 (M + 1).

20 **EXAMPLE 4 :** 8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-{2-[(methylsulphonyl)oxy]ethoxy}-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione

25 Under an inert atmosphere, 0.93 mmol of triethylamine and then 0.93 mmol of mesyl chloride are added to a solution of 0.06 mmol of the compound of Example 3 in 3 ml of dichloromethane at 0°C. Stirring is maintained at 0°C for 8 hours. At ambient temperature, the solution is hydrolysed and then extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification by

chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol : 95/5), the expected product is isolated.

Melting point : 70-80°C (gum).

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1707, 1763  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Mass spectrum :  $m/z$  612 ( $M + 1$ ).

**EXAMPLE 5 :     2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-{2-[(methylsulphonyl)oxy]ethoxy}-  
1,2,3,8-tetrahydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione**

10 0.03 mmol of the compound of Example 4 is dissolved in 1 ml of formic acid and stirred at ambient temperature for 3 hours. After concentration, the residue is taken up in dichloromethane and washed with a 2M sodium carbonate solution and then with water. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. After purification by chromatography on silica gel (dichloromethane/-methanol : 9/1), the expected product is isolated.

15 IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1686, 1702  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3432  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  512 ( $M + 1$ ).

**EXAMPLE 6 :     2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo-  
[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione**

20 The expected product is obtained according to the procedure of Example 5 starting from the compound of Example 3.

Melting point : 216°C (gum).

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1690, 1741  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3427  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  434 ( $M + 1$ ).

25 **EXAMPLE 7:     8-(Formyl)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)-  
benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione**

The expected product is obtained in the course of the purification by chromatography on silica gel of Example 6.



Melting point : 202°C.

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1693, 1732 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3428 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  462 ( $M + 1$ ).

**EXAMPLE 8:**      **8-(Phenoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethoxy)-2-methyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione**

Step A :      *Phenyl 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-4-carboxylate*

The expected product is obtained according to the procedure of Step A of Example 1 starting from the compound of Preparation B.

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1741 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{COC}} = 1111, 1197 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  393 ( $M + 1$ ).

Step B :      *8-(Phenoxycarbonyl)-5,5-(1,2-ethylenedioxy)-2-methyl-2,3,3a,3b,4,5,6,7,13a,13b-decahydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione*

In a closed system, 1 mmol of the product obtained in the above Step A and 3 mmol of N-methylmaleimide are stirred at 95°C for 2 hours in the presence of a few drops of toluene. After purification by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate : 6/4), the product is isolated.

Melting point : 150°C (gum).

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1701, 1786 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum :  $m/z$  504 ( $M + 1$ ).

Step C :      *8-(Phenoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethoxy)-2-methyl-2,3-dihydrobenzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione*

The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step C of

Example 1 starting from the compound of the above Step B.

Melting point : 250°C (gum).

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1707, 1752 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{COC} = 1191 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{OH} = 3463 \text{ cm}^{-1}$ .

Mass spectrum : m/z 498 (M + 1).

5     **EXAMPLE 9:**    2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[e]pyrido-  
[2',3':5,6][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione

The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step H of Example 1 starting from the compound of Example 8.

Mass spectrum : m/z 435 (M + 1).

10    **EXAMPLE 10:**   8-(tert-Butoxycarbonyl)-2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-hydroxy-2,3-  
dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione

The expected product is obtained in accordance with the procedure described in Step H of Example 1 starting from the compound of Step G of Example 1 and N,N-diethylethylenediamine.

15    **EXAMPLE 11:**   2-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]-  
phenoxazine-1,3-dione

The expected product is obtained in accordance with the procedure of Example 2 starting from the compound of Example 10.

**PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION**

20    **EXAMPLE 12 :** *In vitro* activity

✧ L1210 murine leukaemia

L1210 murine leukaemia was used *in vitro*. The cells are cultured in RPMI 1640 complete

culture medium containing 10 % foetal calf serum, 2mM glutamine, 50 units/ml of penicillin, 50 µg/ml of streptomycin and 10mM Hepes, pH = 7.4. The cells are distributed on microplates and are exposed to the cytotoxic compounds for 4 doubling periods, or 48 hours. The number of viable cells is then quantified by a colorimetric assay, the Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael *et al.*, Cancer Res.; 47, 939-942 (1987)). The results are expressed as the IC<sub>50</sub>, the concentration of cytotoxic agent that inhibits the proliferation of the treated cells by 50 %. All the compounds of the invention exhibit good cytotoxicity with respect to this cell line.

✧ Human cell lines

The compounds of the invention were also tested on human cell lines originating from solid tumours, in accordance with the same test protocol as that described for L1210 murine leukaemia but with incubation periods of 4 days instead of 2 days. By way of illustration, the compound of Example 2 has an IC<sub>50</sub> of less than 1µM with respect to the following cell lines: DU145 prostate carcinoma, A549 non-small-cell lung carcinoma, HT-29 colon carcinoma and KB-3-1 epidermoid carcinoma.

Those different results clearly demonstrate the strong anti-tumour potential of the compounds of the invention with respect to leukaemias and solid tumours.

**EXAMPLE 13 : Action on the cell cycle**

L1210 cells are incubated for 21 hours at 37°C in the presence of various concentrations of test compounds. The cells are then fixed by 70 % (v/v) ethanol, washed twice in PBS and incubated for 30 minutes at 20°C in PBS that contains 100 µg/ml of RNase and 50 µg/ml of propidium iodide. The results are expressed in terms of the percentage of cells that have accumulated in the G2+M phase after 21 hours, compared with the control (control: 20 %). The compounds of the invention are of special interest; at a concentration of less than 2.5µM they induce accumulation of at least 80 % of cells in the G2+M phase after 21 hours.

**EXAMPLE 14 : *In vivo* activity*****Anti-tumour activity on P 388 leukaemia***

Line P388 (murine leukaemia) was supplied by the National Cancer Institute (Frederick, USA). The tumour cells ( $10^6$  cells) were inoculated on day 0 into the peritoneal cavity of female B6D2F1 mice (Iffa Credo, France). Six mice weighing from 18 to 20 g were used per test group. The products were administered by the intraperitoneal route on day 1.

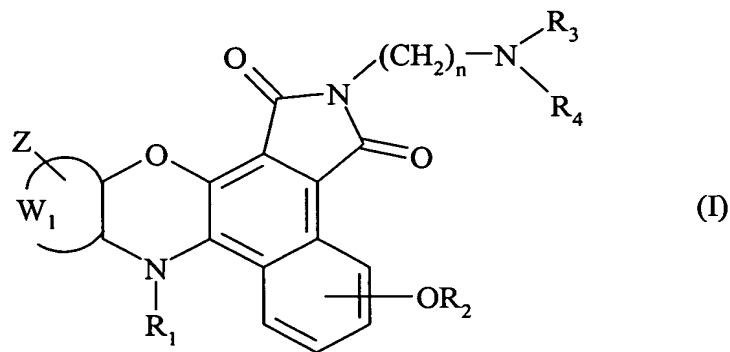
The anti-tumour activity is expressed as % T/C :

$$\% \text{ T/C (mouse)} = \frac{\text{Median survival time of the treated animals}}{\text{Median survival time of the control animals}} \times 100$$

The results obtained show excellent *in vivo* activity in the P 388 leukaemia model, with a T/C of 210 % for a dose of 50 mg/kg, along with low toxicity of the compounds, indicating an excellent therapeutic index.

**EXAMPLE 15 : Pharmaceutical composition : injectable solution**

Compound of Example 2 .....	10 mg
Distilled water for injectable preparations .....	25 ml

**CLAIMS****1. Compounds of formula (I) :**

wherein :

- **W<sub>1</sub>** represents, with the carbon atoms to which it is attached, a phenyl group or a pyridyl group,
- **Z** represents a group selected from hydrogen, halogen, and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, aryloxy, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, hydroxy and linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy,
- **R<sub>1</sub>** represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, and -C(O)-R<sub>5</sub>, or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain, substituted by one or more identical or different groups selected from halogen and the groups cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)R<sub>6</sub> and -C(O)-NHR<sub>6</sub>,

wherein:

- ⇒ **R<sub>5</sub>** represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched and aryloxy,
- ⇒ **R<sub>6</sub>** and **R<sub>7</sub>**, which may be identical or different, each represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or

R<sub>6</sub> + R<sub>7</sub> together form, with the nitrogen atom carrying them, a monocyclic heterocycle having 5 or 6 ring members and optionally containing in the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen,

- R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a group of formula -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-R<sub>8</sub> wherein :

R<sub>8</sub> represents a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>6</sub> (wherein R<sub>6</sub> is as defined hereinbefore and t represents an integer of from 0 to 2 inclusive) and T<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> (wherein T<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain and R<sub>9</sub> represents a group selected from halogen, cyano, -OR<sub>6</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)H, -C(O)OR<sub>6</sub> and -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>),

- R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which may be identical or different, each represents, independently of the other, a group selected from hydrogen and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> together form, with the nitrogen atom carrying them, a monocyclic heterocycle having 5 or 6 ring members and optionally containing in the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen,

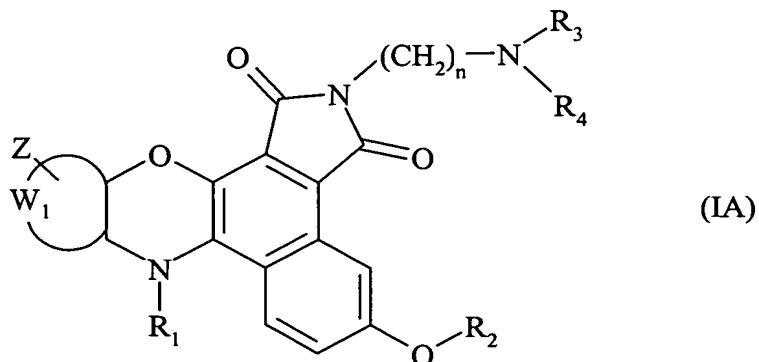
- n represents an integer of from 1 to 6 inclusive,

their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

wherein "aryl" is to be understood as meaning a phenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)trihaloalkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, and amino optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups.

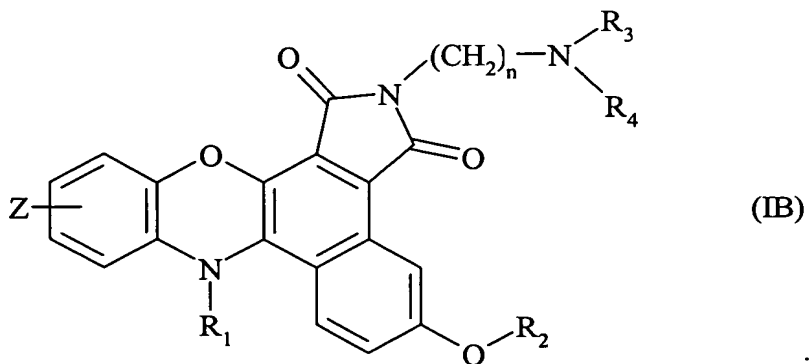
2. Compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that they represent

compounds of formula (IA) :



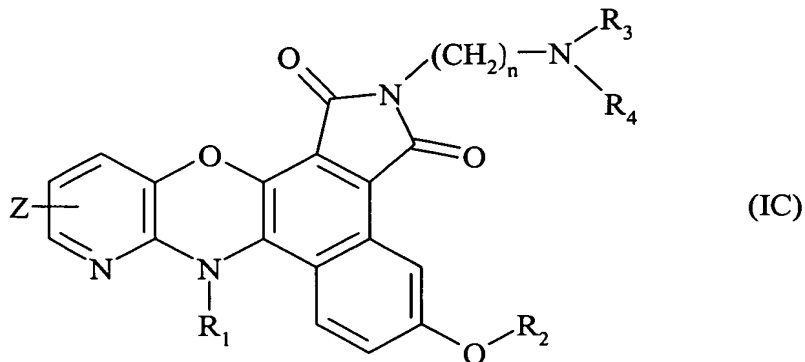
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

3. Compounds of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, characterised in that they represent compounds of formula (IB) :



wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z and n are as defined hereinbefore, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

4. Compounds of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, characterised in that they represent compounds of formula (IC) :



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

- 5      5. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, characterised in that  $Z$  represents a hydrogen atom, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
6. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 5, characterised in that  $R_1$  represents a hydrogen atom or a  $-C(O)-R_5$  group wherein  $R_5$  represents more especially a hydrogen atom, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 10      7. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, characterised in that  $R_2$  represents a hydrogen atom or a  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-R_8$  group wherein  $R_8$  represents more especially a hydrogen atom, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 15      8. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 7, characterised in that  $n$  represents an integer 2, their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.
- 20      9. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 8, characterised in that  $R_3$  and  $R_4$ , which may be identical or different, each represents independently of the other a linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl group, their enantiomers, diastereoisomers,



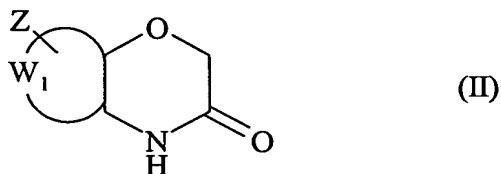
N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10. Compounds of formula (I) according to claim 1 which are :

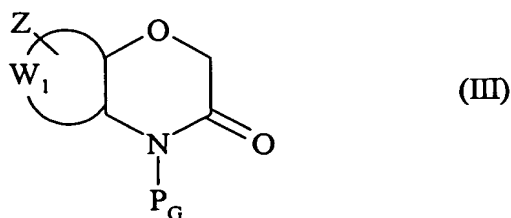
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(diethylamino)ethyl]-5-hydroxybenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)-2,3-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-8-carbaldehyde-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethylmethanesulphonate)-benzo[a]pyrrolo[3,4-c]phenoxazine-1,3-dione,
- 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(2-hydroxyethoxy)benzo[e]pyrido[2',3':5,6][1,4]-oxazino[3,2-g]isoindole-1,3-dione,

their enantiomers, diastereoisomers, N-oxide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

11. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

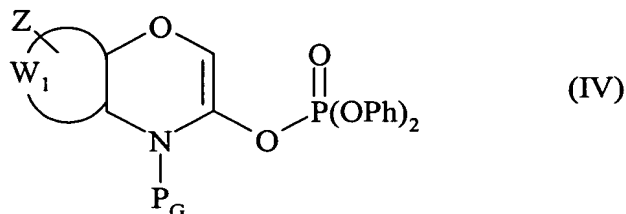


wherein  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), the amine function of which compound of formula (II) is protected by a protecting group  $P_G$  well known to the person skilled in the art to yield a compound of formula (III) :



wherein  $P_G$  represents a tert-butoxycarbonyl or phenoxy carbonyl group and  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

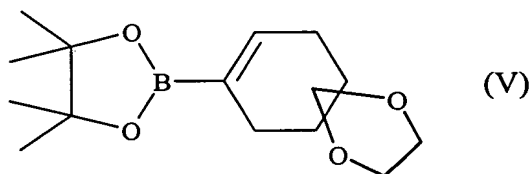
which compound of formula (III) is treated with lithium diisopropylamide followed by diphenyl chlorophosphate to yield a compound of formula (IV) :



5

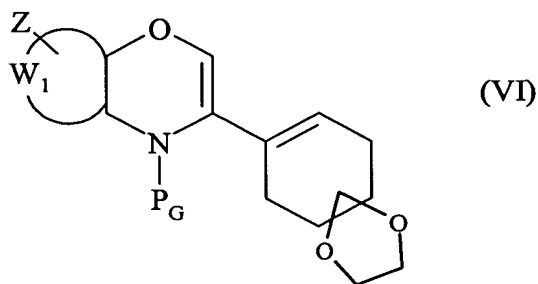
wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (IV) is treated, in the presence of bis(triphenylphosphine)palladium chloride, with a compound of formula (V) :



10

to yield a compound of formula (VI) :

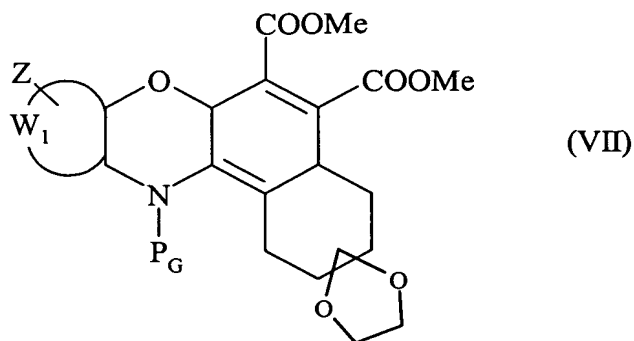


wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (VI) is :

- either treated under an inert atmosphere with dimethyl acetylenedicarboxylate to yield a compound of formula (VII) :

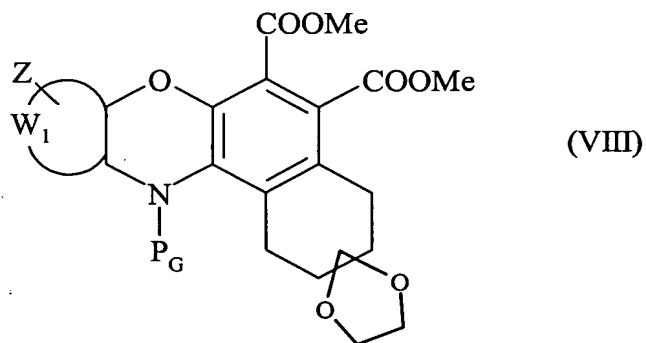
15



(VII)

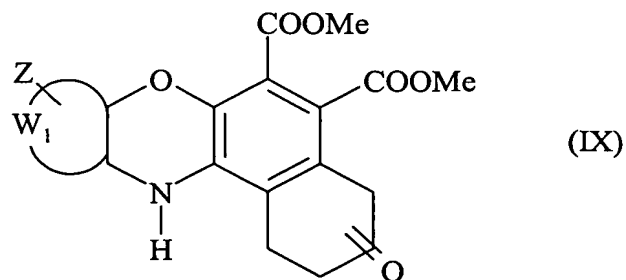
wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (VII) is :

- ♦ either treated with N-bromosuccinimide and benzoyl peroxide to yield a compound of formula (VIII) :



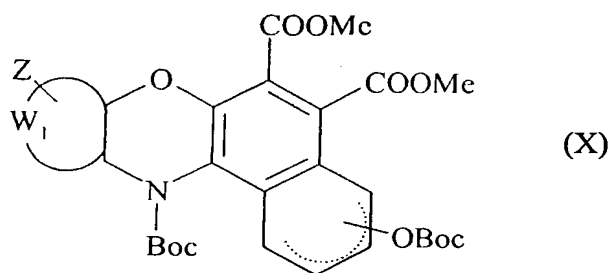
(VIII)

wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (VIII) is subjected to the action of hydrochloric acid to yield a compound of formula (IX) :

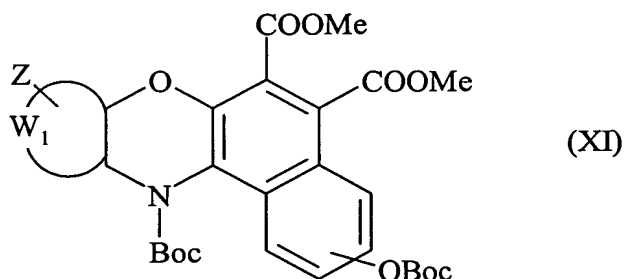


(IX)

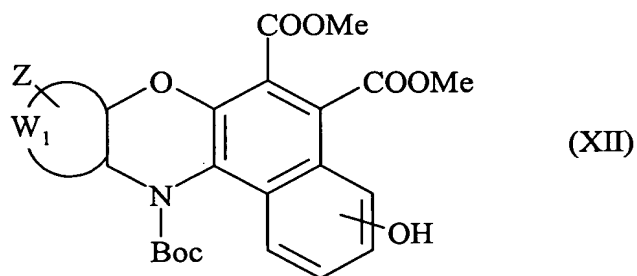
wherein W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,  
which compound of formula (IX) is subjected to the action of di-tert-butyl dicarbonate in the presence of 4-dimethylaminopyridine to yield a compound of formula (X) :



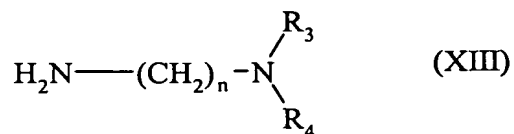
wherein ..... represents a single or double bond, Boc represents a tert-butoxycarbonyl group and W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore, which compound of formula (X) is subjected to the action of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone to yield a compound of formula (XI) :



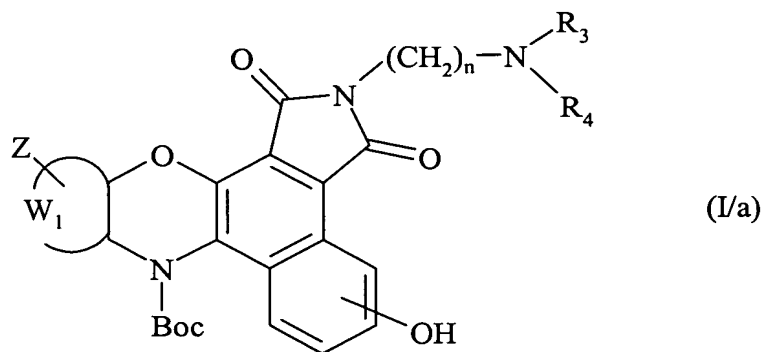
wherein Boc, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore, which compound of formula (XI) is subjected to the action of sodium methanolate and is then hydrolysed to yield a compound of formula (XII) :



wherein Boc, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore, which compound of formula (XII) is subjected to the action of a compound of formula (XIII) :

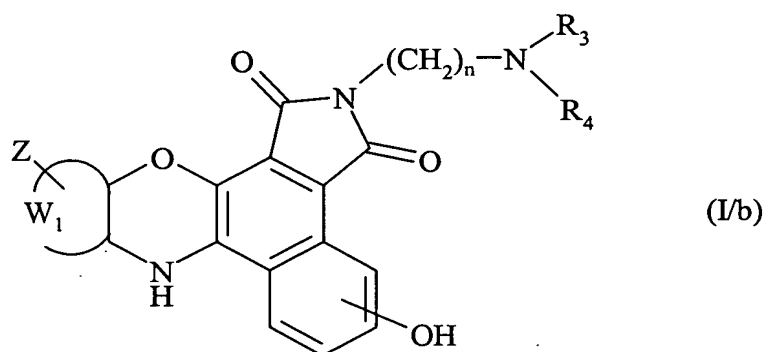


wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and n are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



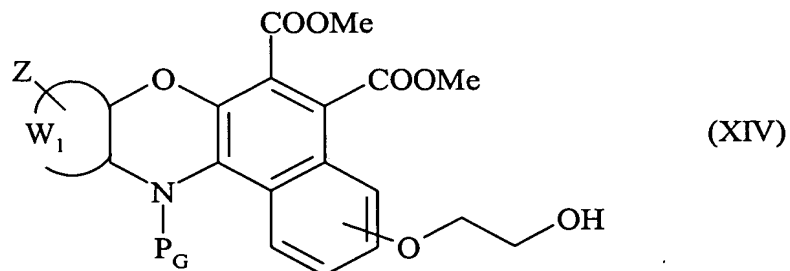
wherein Boc, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/a) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VIII) to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :



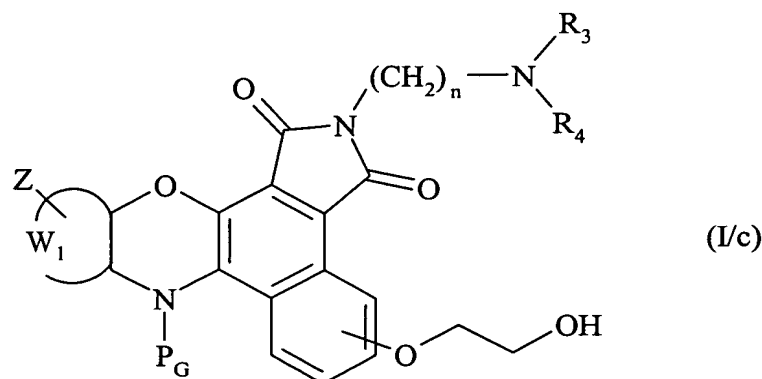
wherein R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W<sub>1</sub>, Z and n are as defined hereinbefore,

- ◆ or subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (X) to yield a compound of formula (XIV) :



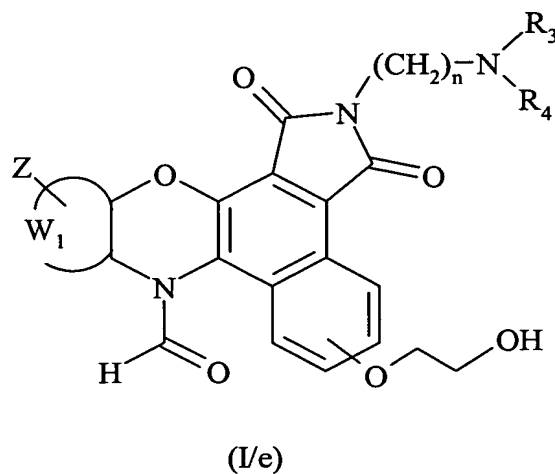
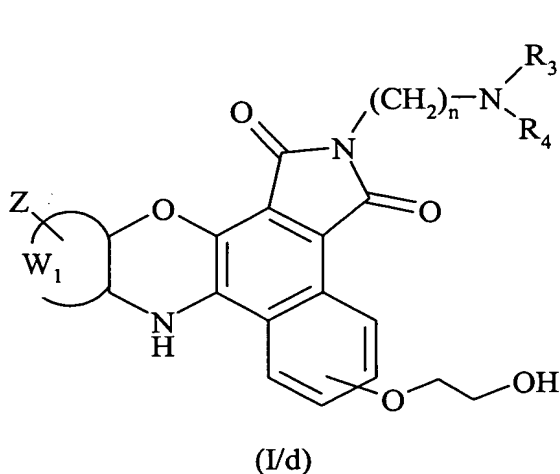
wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XIV) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XII) to yield a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,  
 which compound of formula (I/c) is :

- either optionally subjected to the action of formic acid to yield compounds of formulae (I/d) and (I/e), particular cases of the compounds of formula (I) :

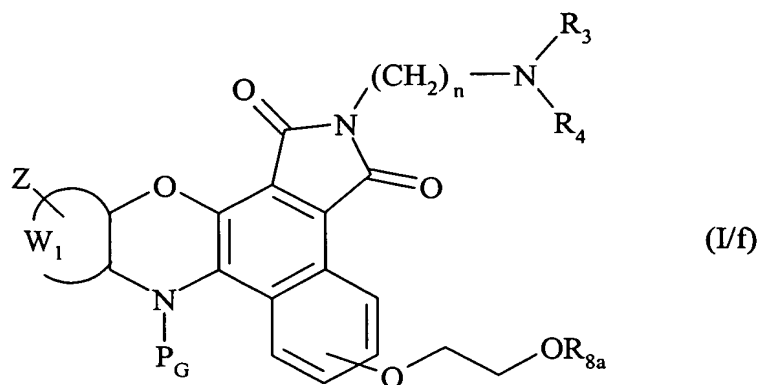


wherein  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

- or optionally subjected to the action of a compound of formula (XV) :

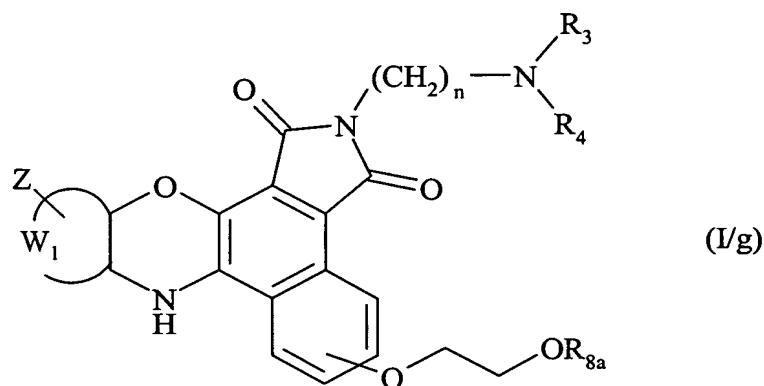


wherein  $G$  represents a leaving group and  $R_{8a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_8$  in formula (I), to yield a compound of formula (I/f), a particular case of the compounds of formula (I):



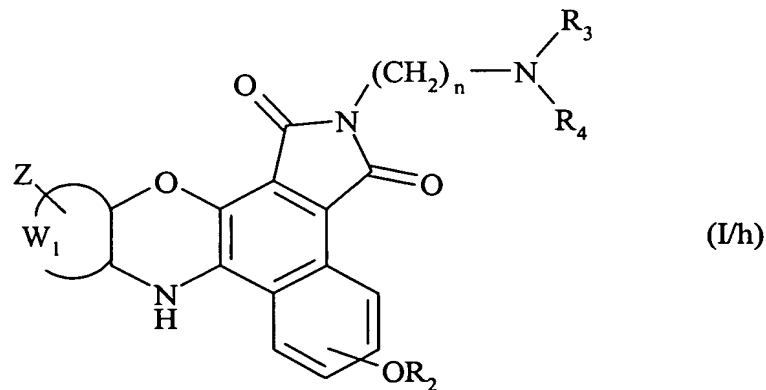
wherein  $P_G$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

the amine function of which compounds of formula (I/f) is optionally deprotected according to conventional methods of organic synthesis to yield a compound of formula (I/g), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{8a}$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/b), (I/d) and (I/g) constituting the compounds of formula (I/h) :

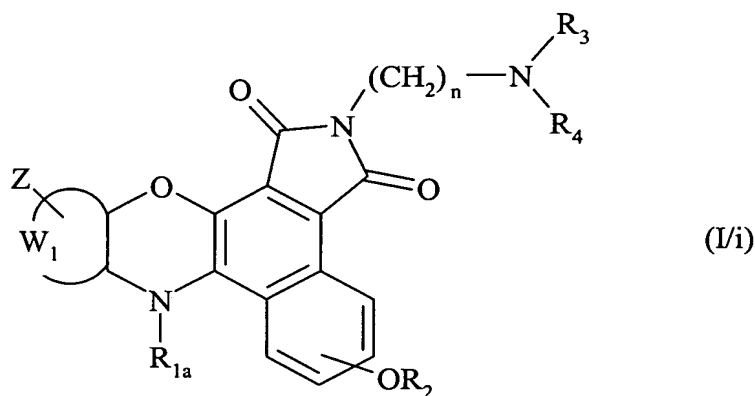


wherein  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/h) are optionally subjected to the action of a compound of formula (XVI) :

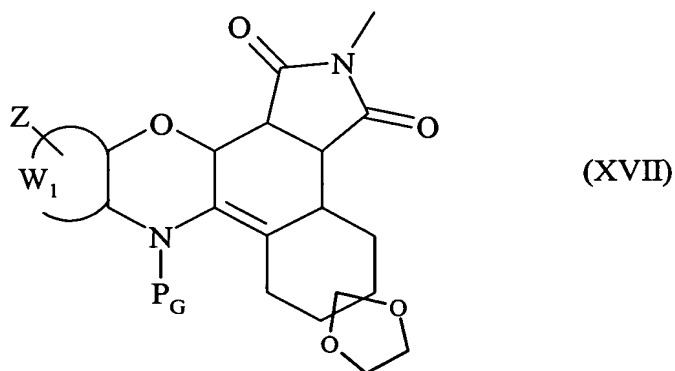


wherein  $R_{1a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_1$  in formula (I) and G is as defined hereinbefore, to yield a compound of formula (I/i), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein  $R_{1a}$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $W_1$ ,  $Z$  and  $n$  are as defined hereinbefore,

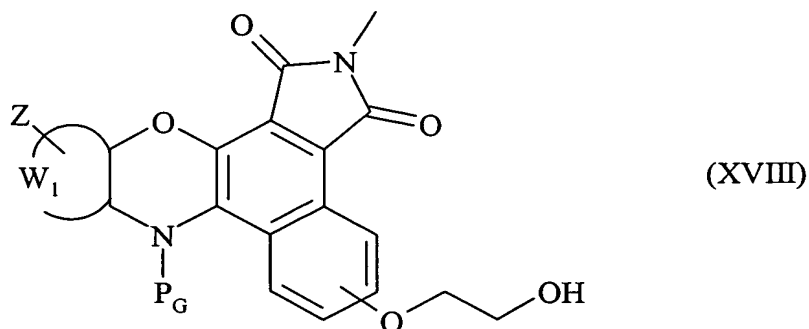
- or treated with N-methylmaleimide to yield a compound of formula (XVII) :



wherein  $P_G$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XVII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VII) to yield a compound of formula (XVIII) :





wherein P<sub>G</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

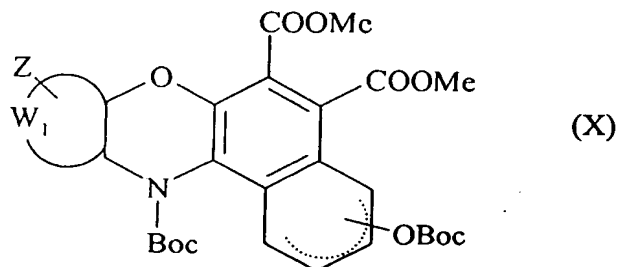
which compound of formula (XVIII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XII) to yield a compound of formula (I/d) as described hereinbefore,

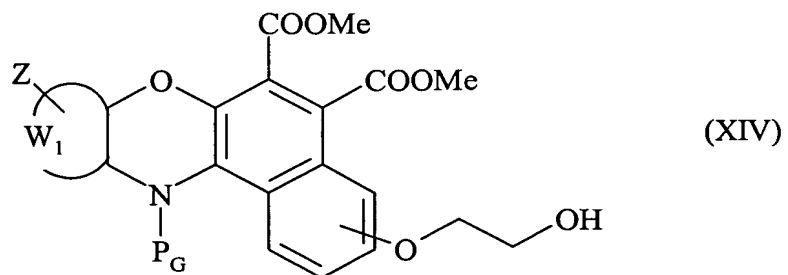
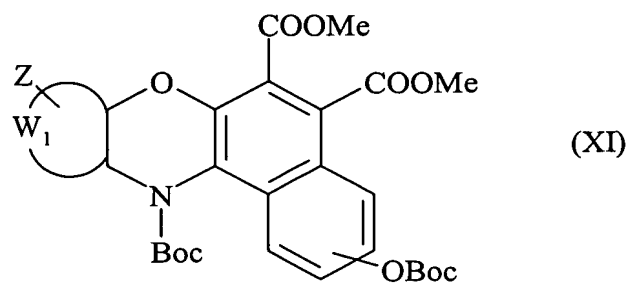
the compounds of formulae (I/a) to (I/i) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds are, if appropriate, purified according to conventional purification techniques, may, if desired, be separated into their different isomers according to a conventional separation technique and are, if desired, converted into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

12. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 10, on its own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable inert, non-toxic excipients or carriers.

13. Pharmaceutical compositions according to claim 12, useful as medicaments in the treatment of cancers.

14. Compounds of formula (X), (XI) and (XIV) :





for use as synthesis intermediates of compounds of formula (I).

received 05/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**PATENTS DIVISION**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 1/3**

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

Your references for this file (optional)		28953	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212964	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New substituted benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		COUDERT	
Forenames		Gérard	
Address	Street	430, rue de St Denis	
	Postal code and town	45560	SAINT DENIS EN VAL (France)
Belonging company (optional)			
Name		LEPIFRE	
Forenames		Franck	
Address	Street	272, route d'Ardon	
	Postal code and town	45160	OLIVET (France)
Belonging company (optional)			
Name		CAIGNARD	
Forenames		Daniel-Henri	
Address	Street	22, avenue de la République	
	Postal code and town	78230	LA PECQ (france)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 18 October 2002 (signature) Sabine WENGER, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**
**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**PATENTS DIVISION**
 26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 2/3**

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

Your references for this file (optional)		28953	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212964	
<b>TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)</b> New substituted benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
<b>APPLICANT(S):</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) :</b> (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du Parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY (France)
Belonging company (optional)			
Name		HICKMAN	
Forenames		John	
Address	Street	136, rue de Tocqueville	
	Postal code and town	75017	PARIS (France)
Belonging company (optional)			
Name		PIERRE	
Forenames		Alain	
Address	Street	9, chemin des Bois Janeaudes	
	Postal code and town	78580	LES ALLUETS LE ROI (France)
Belonging company (optional)			
<b>DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT</b> (Name and position of signatory) 18 October 2002 (signature) Sabine WENGER, Patent Engineer			

received 05/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**PATENTS DIVISION**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 3/3**

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

**This form is to be completed legibly in black ink**

<b>Your references for this file (optional)</b>		28953	
<b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b>		0212964	
<b>TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)</b> New substituted benzo[e][1,4]oxazino[3,2-g]isoindole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
<b>APPLICANT(S):</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) :</b> (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
<b>Name</b>		KRAUS-BERTHIER	
<b>Forenames</b>		Laurence	
<b>Address</b>	<b>Street</b>	20, petite rue des Champarons	
	<b>Postal code and town</b>	92700	COLOMBES (France)
<b>Belonging company (optional)</b>			
<b>Name</b>			
<b>Forenames</b>			
<b>Address</b>	<b>Street</b>		
	<b>Postal code and town</b>		
<b>Belonging company (optional)</b>			
<b>Name</b>			
<b>Forenames</b>			
<b>Address</b>	<b>Street</b>		
	<b>Postal code and town</b>		
<b>Belonging company (optional)</b>			
<b>DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)</b>			
18 October 2002 (signature) Sabine WENGER, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**